

# NEUARTIGE WEGE ZU C-GLYCOSIDEN UND NUCLEOSID-ANALOGA

Vom Fachbereich Chemie  
der Technischen Universität Darmstadt

zur Erlangung des akademischen Grades eines  
Doktor-Ingenieurs (Dr.-Ing.)

genehmigte  
Dissertation

vorgelegt von

Diplom-Ingenieur Ingo Riemann  
aus Jugenheim

Berichterstatter:	Universitätsprofessor Dr. W.-D. FESSNER
Mitberichterstatter:	Universitätsprofessor Dr. H.J. LINDNER
Tag der Einreichung:	20.04.2004
Tag der mündlichen Prüfung:	12.07.2004

Darmstadt 2004



FÜR

JUDITH



Herrn Prof. Dr. W.-D. FESSNER danke ich herzlich für die abwechslungsreiche Themenstellung, für sein großes Interesse am Fortgang dieser Arbeit, für die gewährten wissenschaftlichen Freiräume sowie für seine Diskussionsbereitschaft und für die mir übertragene Verantwortung als wissenschaftlicher Assistent.

**Veröffentlichungen:**

- I. RIEMANN, M.A. PAPADOPOULOS, M. KNORST, W.-D. FESSNER\*, »C-Glycosides by Aqueous Condensation of  $\beta$ -Dicarbonyl Compounds with Unprotected Sugars«, *Aust. J. Chem.* **2002**, 55, 147-154.
- I. RIEMANN, M.A. PAPADOPOULOS, W.-D. FESSNER\*, »Synthesis of Novel Nucleoside Analogues from C-Glycosylpropanone«, **2004**, in Vorbereitung.

**Tagungsbeiträge:**

- I. RIEMANN, W.-D. FESSNER, Poster Presentation, *XXI<sup>st</sup> Int. Carbohydr. Symp.*, Cairns Australia, **2002**; PP168.
- I. RIEMANN, W.-D. FESSNER, Poster Presentation, *XXI<sup>st</sup> Int. Carbohydr. Symp.*, Cairns Australia, **2002**; PP169.
- I. RIEMANN, W.-D. FESSNER, Poster Presentation, *ORCHEM*, Bad Nauheim, **2002**, A-093.
- I. RIEMANN, Oral Communication, »C-Glycosides by Aqueous Condensation of  $\beta$ -Dicarbonyl Compounds with Unprotected Sugars«, *The Carbohydrate Workshop*, Güstrow, **2003**.

Ferner gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. H.J. LINDNER für seine Tätigkeit als Mitberichterstatter.

Besondere Dankbarkeit gebührt meiner FAMILIE, für ihre stete Ermutigung und Unterstützung in allen Phasen meines Studiums. Schließlich möchte ich mich bei allen derzeitigen und ehemaligen Kollegen innerhalb und außerhalb der Arbeitsgruppe für die gute Zusammenarbeit und Arbeitsatmosphäre bedanken – insbesondere bei Herrn Dipl.-Ing. Peter GRUNDMANN, Herrn Dipl.-Ing. Frank HAAß, Herrn Dr. Jürgen SCHOOREN und Herrn Dr. Mathias WARWEL.



# *Inhaltsverzeichnis*

<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>I</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>III</b>
<b>Vorwort</b>	<b>V</b>
Abstract	VI
<b>I. Einleitung</b>	<b>1</b>
1. Kohlenhydrate	1
2. C-Glycoside und C-Nucleoside	5
2.1 Vorkommen, Bedeutung und Funktion	5
2.2 Synthesen	9
3. <i>Knoevenagel</i> -Reaktionen in der Moderne	13
<b>II. Zielsetzung</b>	<b>15</b>
<b>III. Allgemeiner Teil</b>	<b>19</b>
1. Wässrige Kondensation zu C-Glycosiden	19
1.1 Einleitung	19
1.2 Mechanismus	22
1.3 Industrielle Konzeptionierung	35
1.4 Generalisierung	38
1.4.1 Variationsbreite des Nucleophils	38
1.4.2 Variation der Zuckerkomponente	48
2. Ausgewählte C-Glycosidstrukturen	61
2.1 Vielversprechende Synthesebausteine	61
2.2 Sialinsäurederivate und Diene durch Metall-vermittelte Allylierung	68
2.3 Synthese eines all- <i>trans</i> -Olefins	75
2.4 Tunicamycin-Analogon	77

3.	C-Nucleoside	81
3.1	<i>Hantzsch</i> -Synthese zu Thiazolen	81
3.2	Pyrazole und Pyrimidine	83
3.3	Cyclisierung von 1,2-Dicarbonylfragmenten	87
3.4	Gekreuzte Aldolkondensationen zu annelierten Heterocyclen	88
3.5	Direkte <i>de novo</i> -Synthesen von C-Nucleosid-Analoga	90
IV.	<b>Zusammenfassung und Ausblick</b>	<b>105</b>
V.	<b>Experimenteller Teil</b>	<b>111</b>
1.	Geräte und Reagenzien	111
2.	Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)	115
3.	Chemische und enzymatische Synthesen	119
VI.	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>265</b>

## Anhang - Lebenslauf



## Abkürzungsverzeichnis

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift	DMS	Dimethylsulfid
Abb.	Abbildung	DMSO	Dimethylsulfoxid
abs.	absolut (wasserfrei)	DNS	Desoxyribonucleinsäure
Ac	Acetyl	<i>dr</i>	distereomeric ratio
ADP	Adenosin-5'-diphosphat	$\delta$	chemische Verschiebung
AMP	Adenosin-5'-monophosphat	$\Delta$	zum Sieden erhitzend
AIBN	$\alpha,\alpha'$ -Azobisisobutyronitril	$\Delta$	Differenz
analyt.	analytisch	EC	enzyme commission (einheitliche Klassifizierung von Enzymen)
<sub>(aq)</sub>	wässrige ...-Lösung	EDDA	Ethylendiamindiacetat
<sub>ar</sub>	aromatisch	EI	Elektronenstoß-Ionisation
ATP	Adenosin-5'-triphosphat	EE	Essigsäureethylester
Bn	Benzyl	Et	Ethyl
br	verbreitertes Signal (Spektrenzuordnung)	ESI	Elektrospray-Ionisation
Bz	Benzoyl	$\epsilon_{\max}$	maximaler Extinktionskoeffizient
<i>c</i>	Konzentration	$\epsilon_{\text{mol}}$	molarer Extinktionskoeffizient
COSY	correlation spectroscopy	FD	Feld-Desorption
CTABr	Cecyltriethylammoniumbromid (cecyl $\equiv$ cyclohexyl)	gs	gradient-selected
Cy	Cyclohexan	GlcNAc	<i>N</i> -Acetylglucosamin
d	Dublett (Spektrenzuordnung)	HEPES	<i>N</i> -(2-Hydroxyethyl)piperazinyl- <i>N'</i> - 2-ethylsulfonsäure
DC	Dünnschichtchromatographie	HIV	human immunodeficiency virus
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid	HMBC	heteronuclear multiple-bond CH correlation
DCP	Diphenylchlorophosphat	HMQC	heteronuclear multiple quantum coherence
DDP	Dibenzyl- <i>N,N</i> - diethylphosphoramidit	HETCOR	heteronuclear chemical shift correlation
DEAD	Azodicarbonsäurediethylester	HSAB	hard and soft acids and bases
DEPT	distortionless enhancement by polarization transfer	i. Vak.	im Vakuum
DIBAH	Diisobutylaluminiumhydrid	$I_0$	erstes Ionisierungspotential
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin	<sup>i</sup>	<i>ipso</i>
DMF	Dimethylformamid		

$J$	Kopplungskonstante	pH	Wasserstoffionen-Exponent ( $c_{\text{H}^+} = 10^{-\text{pH}}$ )
$k$	Geschwindigkeitskonstante	Piv	Pivaloyl
$K_i$	Inhibitionskonstante	$\text{p}K_s$	Säureexponent
KDN	Ketodesoxynonulonsäure	ppm	parts per million
konz.	konzentrierte	py	Pyridin
LM	Lösungsmittel	$\mid^p$	<i>para</i>
$\lambda$	Wellenlänge	q	Quartett (Spektrenzuordnung)
m	Multiplett (Spektrenzuordnung)	$R_f$	Rückhaltefaktor (Dünnschichtchromatographie)
M	$\text{mol L}^{-1}$	Rib5P	$\alpha/\beta$ -D-Ribose-5-phosphat
mCPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure	RNS	Ribonucleinsäure
Me	Methyl	RT	Raumtemperatur (20°C)
MS	Massenspektrometrie	s	Singulett (Spektrenzuordnung)
$M_r$	relative exakte Masse	$s_p$	Septett (Spektrenzuordnung)
MTBE	<i>tert</i> -Butyl-methylether	Schmp.	Schmelzpunkt
$m/z$	Masse/Ladungszahl (Massenspektrometrie)	t	Triplett (Spektrenzuordnung)
[M]	komplexiertes Metal	$t_R$	Reaktionszeit
$\mid^m$	<i>meta</i>	<i>tert</i>	tertiär
$N_+$	nucleophiler Reaktivitätsparameter	THF	Tetrahydrofuran
NMR	nuclear magnetic resonance	THT	Tetrahydrothiophen
NOESY	nuclear <i>Overhauser</i> effect spectroscopy	TOCSY	total correlation spectroscopy
Nu	Nucleophil	<i>p</i> -Tos	<i>para</i> -Toluolsufonyl ( $\equiv$ <i>p</i> -Tosyl)
$\mid^o$	<i>ortho</i>	Trt	Triphenylmethyl ( $\equiv$ Trityl)
$p$	Druck	UDP	Uridin-5'-diphosphat
P	Phosphat	$V_t$	Volumenstrom
$P$	Leistung	$w$	$m/m_{\text{ges}} \equiv$ Massenanteil
Ph	Phenyl		

## ***Vorwort***

### **Grüne Chemie: Von Liebigs Anfängen zur modernen Synthesechemie**

Die Farbe Grün symbolisiert Natur, Umwelt, Gesundheit und Lebensqualität. Besonders seit den Anfängen Justus Liebigs geht es der Forschung um die Verbesserung dieser Lebensstandards. Immer stärker rückt daher die »Green Chemistry« in den Mittelpunkt: Wie können diese Ziele nachhaltig und unter Schonung der Ressourcen am besten erreicht werden? Moderne Lösungsansätze hierzu sind u.a. Wasser als umweltfreundliches Lösungsmittel, Enzyme als Katalysatoren und Chemikalien aus dem Pflanzenanbau.

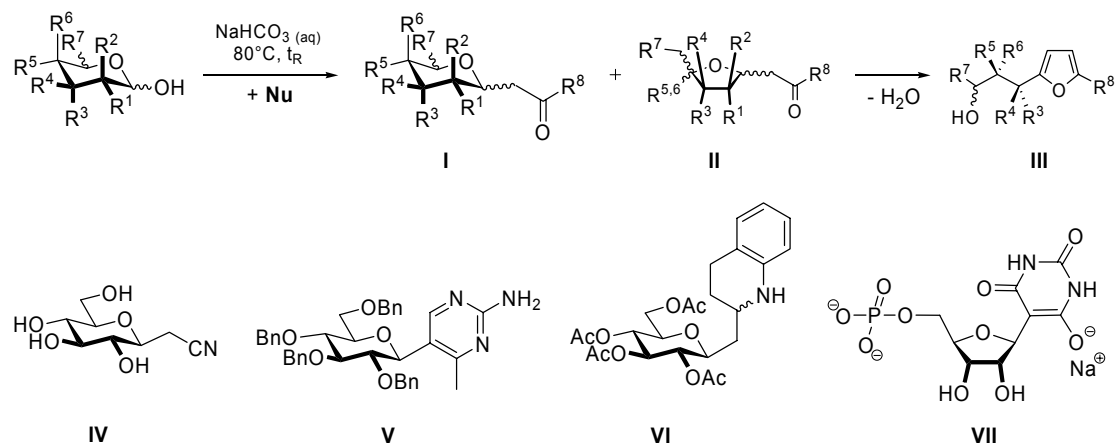
Dem wichtigen Schritt bei der Agrikulturchemie<sup>[1]</sup> und der bedeutendsten Entdeckung des 19. Jahrhunderts mit dem »Liebig'schen Gesetz vom Minimum«,<sup>[2]</sup> nicht nur für die Ökologie, folgt hier – mit einem Schmunzeln und ohne sich nur annähernd auf eine Stufe stellen zu wollen – ein kleiner, aber feiner Beitrag über eine neuartige Methode zur C-Glycosidsynthese in Wasser und deren Nutzung zur Herstellung neuer Nucleosid-Analoga als potentielle Wirkstoffe. Haben Kohlenhydrate und Wasser nicht schon immer zur Verbesserung der Lebensqualität beigetragen?



## Abstract

C-Glycosides are of importance as building blocks for natural product synthesis, and because of their stability against acidic or enzymatic hydrolysis.<sup>[3]</sup> Most methods for C-glycoside formation are burdened by the need for protective group installation, expensive substrates, exacting reaction conditions, and unsatisfactory overall yields.<sup>[4]</sup> From structural and receptor binding studies, the skeletal variation of the mimetics is regarded to have only minor effects, resulting in a rather similar structural flexibility and similar pharmacological characteristics which renders C-glycosides attractive targets to new C-nucleoside structures in pharmaceutical research,<sup>[5]</sup> however, the anomeric effect and the capability for hydrogen bonding are inevitably lost.

A new convenient and effective route to C-glycosides has been investigated with mechanistic interpretations for condensation of a range of unprotected sugar components and hydrolytically stable CH-acidic *Knoevenagel* nucleophiles (generally 3-keto ester or malonic derivatives) in water under mildly alkaline conditions.<sup>[6,7]</sup> Following an unexpected retro-*Claisen* fragmentation the product distribution includes new pyranoid (**I**, **IV**) and furanoid isomers (**II**), and subsequent dehydration leads to new 2,5-disubstituted furans (**III**). Although access to both »anomeric« configurations of C-glycosides can be effected, the reactions generally proceed under thermodynamic control which implicates a high »β-anomeric« stereo selectivity.



Routine transformations towards drug-like compounds like new C-nucleosides (**V**) including the type of homo-C-nucleosides (**VI**) are presented; these hydrolytically stable products are electronically and conformationally very similar to the labile natural N-glycosides. The β-D-glucopyranosyl acetone was mostly used in initial exploratory studies as a more generic starting material for synthetic convenience.

The β-D-ribofuranosyl barbituric acid (**VII**), which is structurally most closely related to natural pyrimidine nucleosides, is also accessible *via* this route and was tested by *in vitro* enzymatic phosphorylation for its suitability to non-natural nucleotide triphosphate generation.



# *I. Einleitung*

## **1. Kohlenhydrate**

Die Zusammensetzung der natürlich erzeugten organischen Materie (Abb. 1) gliedert sich in drei Grundsubstanzklassen der Biosphäre: 75% Kohlenhydrate, 20% Lignin und lediglich 5% Fette und Proteine. Die von der Natur durch Photosynthese erzeugte Biomasse wird unter Verwendungsaspekten auch als »Nachwachsende Rohstoffe« bezeichnet und fällt mit einem jährlichen Volumen von etwa 200 Milliarden Tonnen an.<sup>[8]</sup>

Von dieser gigantischen Menge werden durch den Menschen lediglich 5 Prozent genutzt, der Rest verbleibt im Kreislauf der Natur. Trotz ihrer guten Verfügbarkeit und einer neutralen CO<sub>2</sub>-Bilanz spielen nachwachsende Rohstoffe in der chemischen Industrie und auch im

**Zusammensetzung der Biosphäre**

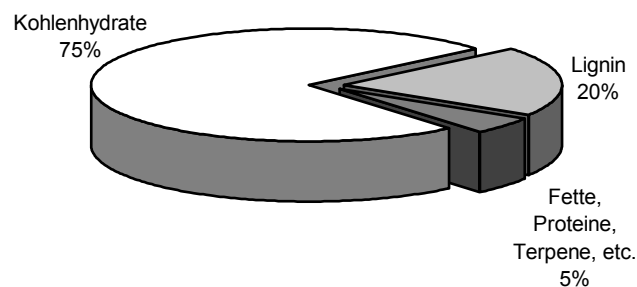


Abb. 1: Zusammensetzung der natürlich erzeugten Biomasse

Interesse des Umweltschutzes bislang eine untergeordnete Rolle,<sup>[9]</sup> obwohl bei ihrer Verbrennung kein zusätzliches Treibhausgas freigesetzt wird.

Im Zuge der Industrialisierung von Staaten der dritten Welt muss bei deren Versorgung mit Energie und Rohstoffen aus fossilen Brennstoffen als begrenzte, nicht erneuerbare Ressourcen auch mit massiven Schädigungen der Umwelt gerechnet werden.<sup>[10,11]</sup> Der erhöhte CO<sub>2</sub>-Ausstoß ist maßgeblich mitverantwortlich für die globale Erwärmung und all ihre negativen Folgen.<sup>[12]</sup>

Die aufgrund der großen Hydrophilie der Kohlenhydrate relativ schwierige chemische Handhabung macht den großindustriellen Einsatz dort am effektivsten, wo auch deren

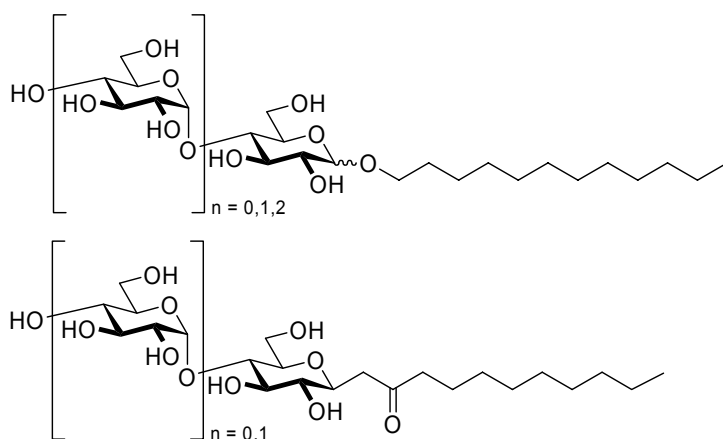


Abb. 2: Struktur der auf Kohlenhydratbasis hergestellten Tenside

strukturelle Möglichkeiten sich in den Produkteigenschaften als Vorteil erweisen oder wo sie trotz unterschiedlicher Struktur gleiche Anwendungsprofile besitzen. Somit können sich Marktchancen für aus Zucker hergestellte Komponenten vor allem bei Produkten mit geforderter Wasserlöslichkeit

und Bioabbaubarkeit ergeben. Für eine solche industrielle Anwendung stehen die von Henkel synthetisierten APG-Tenside<sup>[13,14]</sup> (Alkylpolyglycoside) auf Kohlenhydratbasis oder die von L'Oréal in Haarshampoo als Emulgatoren angedachten C-Glycoside (Abb. 2).<sup>[15]</sup>

Ein großer Vorteil der natürlich produzierten Verbindungen wie Zucker oder Aminosäuren ist deren Enantiomerenreinheit. Allein bei einem einfachen Saccharid [griech. *saccharon* = Zucker] wie D-Glucose finden sich vier Chiralitätszentren, die enantio- und diastereospezifisch über die Photosynthese aufgebaut werden. Wir verfügen mit Kohlenhydraten daher über Vorstufen, die vorteilhaft für die Produktion von Feinchemikalien und für die Wirkstoffsynthese verwendet werden können. Im Hinblick auf die enorme Vielfalt nativer Zucker können damit gezielt Eigenschaften von Mimetika variiert werden.

Die praktisch unbegrenzte Anzahl topologisch unterschiedlicher Oligosaccharide ermöglicht es, effizient riesige Datenmengen zu kodieren, die für biologische Erkennungsprozesse – von interzellulärer Kommunikation über Zelladhäsion, Infektion, Zelldifferenzierung und Signalübertragung bis hin zu Zellentwicklung und Metastase – benötigt werden.

Kohlenhydrate fungieren in der Natur auch als tragendes Gerüstmaterial (Cellulose, Chitin) in den Zellwänden von Pflanzen und Bakterien, als Speicher- und Reservestoff (Glucose, Stärke, Glycogen) in lebenden Organismen sowie als biosynthetische Ausgangskomponenten. Neben diesen seit langem bekannten Funktionen spielen Kohlenhydrate eine herausragende Rolle bei



vielen physiologisch und pathologisch relevanten Erkennungsphänomenen.<sup>[16-19]</sup> Kohlenhydrate sind in Form von Glykokonjugaten auf der Zelloberfläche von Säugern fixiert.

Vorwiegend handelt es sich

bei diesen Konjugaten um sogenannte Glycoproteine und Glycolipide, an Peptide bzw. Lipide gebundene Zuckereinheiten.<sup>[20]</sup> Diese exponierten, extrazellulären Kohlenhydratstrukturen sind u.a. verantwortlich für die Zell-Zell-Erkennung.

Neben ihrer Beteiligung bei viralen oder mikrobiellen

Infektionskrankheiten sind viele andere Krankheiten wie Herzinfarkt, rheumatoide Arthritis, Schlaganfall oder Krebs Ursache einer Störung dieser interzellulären Kommunikation.<sup>[21,22]</sup>

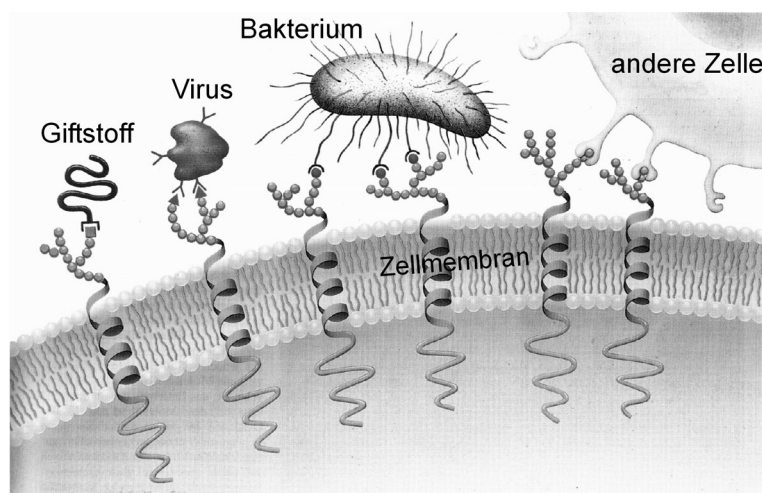


Abb. 3: Glycoprotein-Wechselwirkungen

Die Isolierung und Charakterisierung dieser Verbindungen gestaltet sich häufig äußerst aufwendig, was zum einen auf die natürliche Mikroheterogenität solcher Glycooligomere, zum anderen auf die meist geringe Konzentration *in vivo* zurückzuführen ist. Die Biosynthese bzw. den Abbau steuern Enzyme, die so genannten *Glycosyltransferasen* bzw. *Glycosidasen*. Diesen Enzymen kommt die Aufgabe der spezifischen Modifizierung des Zuckeranteils der Glykokonjugaten zu. Für die medizinische Chemie stellen sie einen zentralen Angriffspunkt dar.<sup>[23,24]</sup> Z.B. konnten durch selektive Hemmung der  $\alpha$ -Glucosidase I Anzeichen für die Bekämpfung des »Human Immunodeficiency Virus (HIV)« festgestellt werden.<sup>[25]</sup> Oftmals zeigen bei der Inhibition kleinere synthetische Oligosaccharide, Konjugate und Mimetika die gleiche oder sogar verbesserte Wirkung wie ein komplexes Biomolekül.<sup>[26]</sup>

C-Glycoside als hydrolytisch stabile Pharmakophore präsentieren sich als wertvolle Strukturen für neue Enzym-Inhibitoren, aber auch als schwierige oder unmögliche Synthesziele für die klassischen Kohlenhydratchemie.<sup>[3]</sup> Neue Strukturvariationen ermöglichen hierbei ein zielgerichtetes Erforschen jener Erkennungsprozesse.<sup>[27-29]</sup> Die künstliche Verbindung **A** zeigt gegenüber  $\beta$ -Glycosidasen eine zu 1-Desoxynojirimycin (**B**)

und Castanospermin (**D**) vergleichbare, biologisch spezifische Aktivität,<sup>[30]</sup> die entsprechend

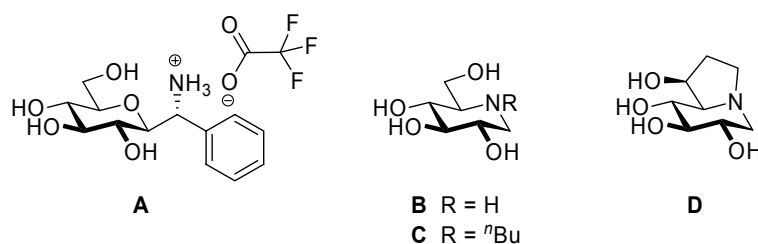


Abb. 4: C-glycosidische  $\beta$ -Glycosidase-Inhibitoren

der Konfiguration ihrer Hydroxylfunktionen selektiv gebunden werden. Darüber hinaus sind die kleinen Moleküle **C** und **D** wirksam gegen HIV und werden zurzeit auf therapeutische

Einsatzmöglichkeiten hin untersucht.<sup>[31-35]</sup> Kohlenhydrate müssen also keine bestimmte Größe besitzen, um *interessant* zu sein.

Einige Schwierigkeiten bei selektiven Syntheserouten liegen in der hohen Funktionalitätsdichte der Kohlenhydrate begründet. Es ist schwer, eine gezielte Folgechemie zu konzipieren<sup>[36]</sup> und universelle Synthesemethoden einzusetzen. Was daher zu Beginn einer Verwendung von Zuckern als Edukte für organische Reaktionen erarbeitet werden muss, sind vernünftige Einstiegsreaktionen, die über kurze Reaktionswege diesen Mangel an funktioneller Vielfalt beheben und optimalerweise ohne lästige und teure Schutzgruppenmanipulationen auskommen.

Neben diesem schwierigen Zugang zu großer Substratvielfalt hat die Problematik der bereits erwähnten unzureichenden Bioverfügbarkeit für biologische Untersuchungen zur Folge, dass trotz der zentralen Bedeutung die Entwicklung von pharmazeutischen Anwendungen dieser Substanzklasse verglichen mit der anderer Biomoleküle sehr langsam und noch weitgehend ohne ökonomische Effizienz und Rentabilität verläuft.

## 2. C-Glycoside und C-Nucleoside

### 2.1 Vorkommen, Bedeutung und Funktion

Als Glycoside bezeichnete, gemischte Vollacetale entstehen durch Ersetzen der OH-Gruppe cyclischer Halbacetalformen von Zuckerkomponenten (Glycon) mit einer nucleophilen, zuckerfremden Gruppe (Aglycon). *S*-, *N*- oder *O*-Heteroglycoside der D-Zucker sind Stoffwechselprodukte höherer Pflanzen oder Mikroorganismen mit meist seltenen Glyca wie Amino- oder Desoxyzuckern und kommen in der Natur in der Regel als  $\beta$ -Anomere, die der L-Zucker hingegen  $\alpha$ -glycosidisch gebunden vor.

Die Bezeichnung C-Glycosid dagegen wird der chemischen Natur der Verbindungen nicht gerecht und ist auch nicht konform mit den Nomenklaturregeln der IUPAC. Genau genommen sind diese Substanzen polyhydroxylierte Derivate cyclischer Ether und werden folglich korrekt als Anhydroalditole bezeichnet.

Bei den C-Glycosiden ist also der ehemals anomere Kohlenstoff einer Aldose unmittelbar mit einem Kohlenstoffatom des „Aglycons“ verbunden. In der Natur kommen C-Glycosyl-Verbindungen in Form von Anthracen-Derivaten, Flavonen und heterocyclischen Ringsystemen vor. Magniferin (**E**), isolierbar in Form gelber Kristalle aus den Blättern der

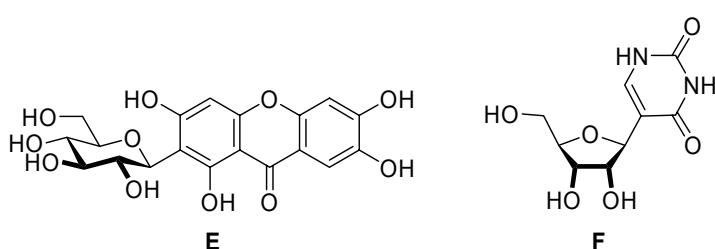


Abb. 6: Natürlich vorkommende Anhydroalditole

Iris und des Mango-Baums (*magnifera indica*), und Pseudouridin (**F**) (5- $\beta$ -D-Ribofuranosyluracil), das als seltener Nucleosidbaustein in *t*RNS gefunden wird, sind zwei sehr früh entdeckte

native Vertreter. Diese Stoffe verdeutlichen bereits, dass eine C-C-Verknüpfung nicht durch den Mangel an besseren Kombinationsoptionen erklärbar ist, sondern eher durch den Gewinn neuer Eigenschaften. Die Biogenese von **E** über eine Übertragungsreaktion ausgehend von UDP-D-Glucose unterscheidet sich von der normaler *O*-Glycoside tatsächlich nur in der ungewöhnlichen Verwendung eines Arylakzeptors.<sup>[8]</sup>

Später fanden sich strukturell sehr unterschiedliche *C*-Glycoside in beispielsweise vielen Naturprodukten mit interessanten biologischen Eigenschaften.

Das aus einer weichen Meereskoralle (*palythoa tuberculosa*) isolierte Palytoxin (**G**), ein Makromolekül mit fünf *C*-glycosidischen Zuckereinheiten, ist das stärkste bekannte, nicht-proteinische Gift (Wirksamkeit im pmol-Bereich). Es bindet an die  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase in der Zellmembran und bewirkt einen ungehinderten Durchtritt von Kationen durch die Zelloberfläche. Dieser Zusammenbruch elektrischer Membranpotentiale verhindert jegliche Reizübertragung und führt unvermeidlich zum Tode.

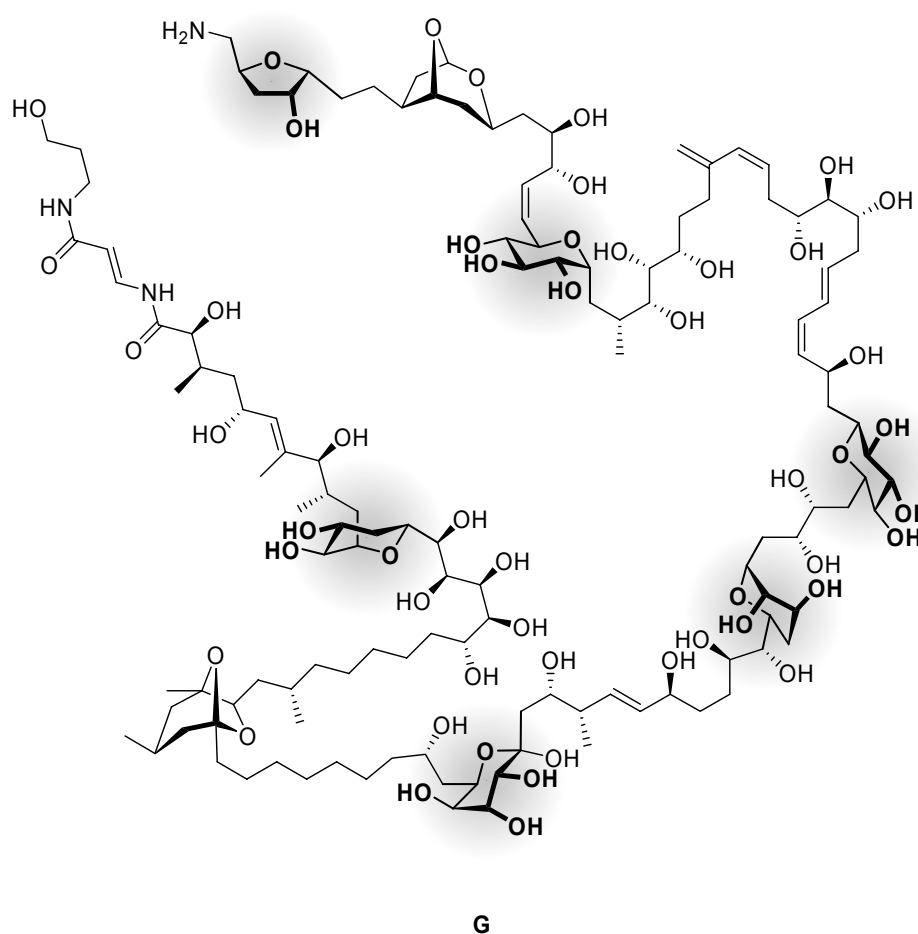


Abb. 7: Palytoxin (**G**)<sup>[5]</sup> mit gekennzeichneten *C*-glycosidischen Teilstrukturen

Vor allem die Stabilität gegen chemische und enzymatische Hydrolyse – im Gegensatz zu vergleichbaren *N,O*-Glycosiden – macht die Unterklasse der *C*-Nucleoside attraktiv.<sup>[3-5,37]</sup> Tatsächlich zeigen einige natürlich vorkommende *C*-Nucleoside wie Showdomycin (**H**), Formycin (**I**), Oxazimycin (**J**) oder Pyrazofurin (**K**) (Abb. 8) ein breites Spektrum biologischer Aktivitäten und stellen damit interessante Leitstrukturen mit signifikantem Potential für antibakterielle, antivirale, anti-HIV- und anti-Krebs-Mittel dar.<sup>[38-40]</sup> Das

C-Nucleosid Showdomycin (**H**) beispielsweise kann den Andockmechanismus von pathogenen Bakterien blockieren und wirkt daher antibakteriell, und kann zudem auch ein Tumorwachstum unterdrücken.

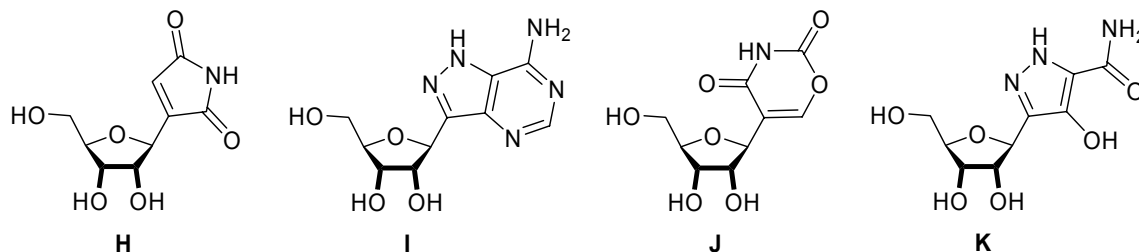


Abb. 8: C-Nucleoside mit pharmakologisch interessanten Eigenschaften

Formycin (**I**) und Pyrazofurin (**K**) wirken dagegen antiviral. Wegen der engen Verbindung von Viren mit Strukturen und Stoffwechselprozessen der Wirtszelle sind gezielte Gegenmaßnahmen durch Entwicklung antiinfektiver Chemotherapeutika nur schwer erreichbar.<sup>[41]</sup> Viren sind infektiöse und potentiell pathogene Nucleoprotein-Einheiten, die nur einen Nucleinsäuretyp als genetisches Material enthalten. DNS-Viren wie Herpes-simplex-Viren sind Auslöser für die häufigsten Virusinfektionen des Menschen. Viren mit einem RNS-Genom werden als Retroviren bezeichnet. Zu ihnen gehört das die Immunschwächekrankheit AIDS auslösende Human Immunodeficiency Virus 1.<sup>[42,43]</sup>

Neben den im Regelfall nicht lebensbedrohenden Herpesinfektionen erfordert insbesondere die tödlich verlaufende Immunschwächekrankheit AIDS den Einsatz innovativer Virustatika während der Transkriptions- oder Translationsphase der Virusreplikation.

Als Virustatika verwendete Nucleoside enthalten entweder nicht-natürliche Zuckerreste oder nicht-natürliche Basenreste. Ihre Bedeutung als so genannte »prodrugs« zeigt sich erst nach Umwandlung zu Triphosphaten. In Form von Purin- oder Pyrimidinderivate stören Virustatika somit die Replikation von Virus-DNS bzw. -RNS. Insbesondere C-Nucleoside fanden in den letzten Jahren ein breites Interesse als hoffnungsvolle Antimetabolite.<sup>[44,45]</sup> Eine andere Strategie offerieren glyconisch veränderte Nucleoside durch den Abbruch der viralen Transkription im Organismus. Ein idealer Wirkmechanismus sieht dabei eine hohe Selektivität zur speziellen virusinduzierten *Monophosphorylase* (z.B. *Thymin-Kinase*) – eine Komplettierung zum Triphosphat bewerkstelligen wirtszelleigene Enzyme – und eine stark erhöhte Affinität zur viralen gegenüber der wirtszelleigenen *DNA-Polymerase* vor, so dass ein Agens seine Wirkung, nicht aber eine potentielle systemische Toxizität entfalten kann.

*C*-Glycoside gewinnen nicht nur als »chiral building blocks« bei der Naturstoffsynthese zunehmend an Bedeutung,<sup>[46,47]</sup> sondern gerade die natur-analogen Vertreter dieser Verbindungsklasse sind als stabile Mimetika gefragt. Ursache hierfür ist die große Ähnlichkeit der physikalischen Eigenschaften mit den *N,O*-Glycosiden: Bindungslänge, *van der Waals*-Radien sowie Rotationsbarrieren und Elektronegativitäten, während sich größere Unterschiede nur im geringeren Dipolmoment manifestieren. Ferner entfallen Wasserstoffbrückenbindungen über das *exo*-anomere O-Atom, was bei *C*-Glycosiden mit einer wesentlich höheren Konfigurationsstabilität bei fast identischer Vorzugskonformation einhergeht.<sup>[48,49]</sup> Zwar bieten verwandte bioisostere labilere CF<sub>2</sub>-Strukturanaloga eine bessere elektronische Simulation des Naturstoffs, doch rechtfertigen diese den weit höheren Synthesaufwand im Allgemeinen nicht. Aus den genannten Gründen sind bei den *C*-Glycosiden im Regelfall identische oder nur leicht veränderte biochemische Eigenschaften im Vergleich zu den natürlichen *O*-Glycosiden zu erwarten, mit Ausnahme solcher biologischer Prozesse, die zum Abbau des Zuckers führen.<sup>[50]</sup>

In Struktur- und Rezeptorbindungsstudien zeigte die Variation des Grundgerüsts vernachlässigbare Effekte und erklärt damit die pharmakologische Wirkung wie Enzym-Inhibition oder Rezeptorblockierung in Bakterien durch die metabolische Stabilität gegen *Glycosidasen*.<sup>[5,29,51]</sup> Kihlberg konnte sogar zeigen, dass das Peptidfragment CII (256-270) des Kollagens vom Typ II trotz isosteren Sauerstoff-Kohlenstoff-Austausches in der Seitenkette selektiv von T-Helferzellen erkannt wurde.<sup>[52-54]</sup>

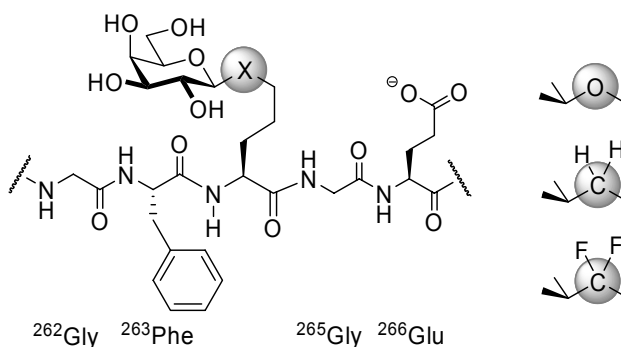


Abb. 9: Peptidfragment CII (262-266) des Kollagens

## 2.2 Synthesen

Trotz einer hohen methodischen Breite für die stereoselektive C-Glycosid-Synthese mangelt es an Verfahren zur einfachen Realisierung jeder beliebigen Konfiguration unabhängig vom eingesetzten Zucker.<sup>[4]</sup>



Abb. 10: Steuerung der Reaktivität des anomeren Zentrums

Die Polarität am anomeren Zentrum lässt sich zwar über einen weiten Bereich variieren und ermöglicht eine stereoinduktive C-C-Verknüpfung über z.B. Carboxoniumionen, Radikale und Anionen, aber die allgemeingültige Problemsituation von Reaktivität *versus* Selektivität gegenüber Kupplungspartnern gilt auch hier und ist abhängig von eventuellen Schutzgruppen und prinzipiellen Reaktionsbedingungen. Hohe kinetische Bevorzugung des  $\alpha$ -epimeren Produkts, ökologische Unverträglichkeit metallorganischer Reagenzien, Inrentabilität und schwierige Reaktionsführung bei größeren Maßstäben sind jedoch Kernschwächen der verwendeten Reaktionen.

### Elektrophile Substitution über Glycosylanionen

Eine elektrophile Substitution am anomeren C-Atom kann über metallorganische, *nucleophile* Kohlenhydrate in Abhängigkeit des verwendeten Zuckers eine selektive Synthese von  $\alpha$ - oder  $\beta$ -C-Glycosiden ermöglichen.<sup>[55]</sup> Anfangs wurden Glycale und 1-Stannyl-Glycale<sup>[56]</sup> durch Umsetzung mit *tert*-Butyllithium in 1-lithiierte Glycale umgewandelt, und diese substituierten Elektrophile am  $sp^2$ -anomeren Zentrum. Vinylstannane haben in der C-Glycosidsynthese ihre Bedeutung als Partner bei effizienten Pd(0)-katalysierten Kreuzkupplungen (*Stille*-Reaktion).<sup>[57]</sup> Mittlerweile wird die Methode vor allem auch am nucleophilen  $sp^3$ -Zentrum erfolgreich z.B. bei Glycosylchloriden<sup>[58]</sup> mit *n*-Butyllithium angewandt.

Beim Umpolungsprinzip nach *Seebach* durch Inversion der elektronischen Eigenschaften der Aldehyd-Funktionalität in Form von Thio- oder Nitroacetalen wird das ehemalige Carbonyl-C-Atom nach Deprotonierung als C-Nucleophil z.B. in *Michael*-Additionen eingesetzt;<sup>[59]</sup>

reduktive Entschwefelung oder Denitrosierung erzeugt die C-Glycoside.<sup>[60]</sup> Die direkte Deprotonierung von Halogenosen kann mit *n*-Butyllithium und Naphthalinnatrium erfolgen. In dieser von *Kessler* entwickelten Variante reagiert die Carbonylfunktion ohne Modifikation als nucleophile Spezies.<sup>[61,62]</sup> Die 2-Position ist durch eine freie OH-Gruppe und nicht durch eine Abgangsgruppe repräsentiert, so dass das erzeugte Dianion mit Elektrophilen wie Aldehyden in Ausbeuten von 20-70% umgesetzt werden kann.

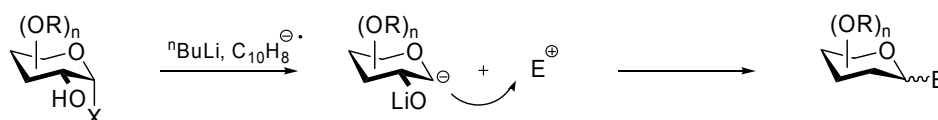


Abb. 11: C-Glycosid-Synthese durch S<sub>E</sub> nach *Kessler* (Dianion-Variante)<sup>[61,62]</sup>

### Anomere Glycosylradikale

Substrate wie Nitroglycoside<sup>[4]</sup>, Glycosylhalogenide<sup>[63]</sup> und Phenylthioglycoside<sup>[64]</sup> können unter radikalerzeugenden Bedingungen (chemisch oder photolytisch mit Radikalbildner wie Tributylzinnhydrid, AIBN) in anomere Radikale überführt werden, die durch Wechselwirkungen mit den besetzten p-Orbitalen des Sauerstoffs stabilisiert werden.<sup>[65]</sup> Der elektronische Einfluss des benachbarten Ringsauerstoffs bewirkt eine  $\alpha$ -Selektivität der elektronenreichen Radikale bei der Addition an elektronenarme Olefine.<sup>[66-68]</sup>

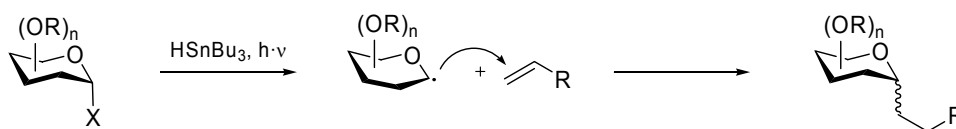


Abb. 12: C-Glycosid-Synthese nach *Giese*

### Nucleophile Substitution

Bei dieser Methode wird das Prinzip der Aktivierung des anomeren Zentrums mit *Lewis*-Säuren (TMS-Triflat, Bortrifluorid-Etherat) zur Generierung einer elektrophilen Spezies aus beispielsweise Carboxoniumionen<sup>[69]</sup>, Lactonen<sup>[70]</sup> oder Enonen<sup>[71]</sup> verwendet. Werden weiche Nucleophile (Allylsilane<sup>[72,73]</sup>, Stannane, Silylenolether, Aromaten, Dicarbonyl- und metallorganische Verbindungen<sup>[4]</sup>) eingesetzt, ist ein hoher Grad an Stereoselektivität



erzielbar. Hierbei werden gut solvatisierende polare Lösungsmittel wie Nitromethan eingesetzt, um die Wirkung von Nachbargruppeneffekten und den damit verbundenen Anteil am  $\beta$ -C-Glycosid zu vermindern. Oft können aber nur Diastereomergemische isoliert werden und insbesondere  $\beta$ -C-Glycoside sind nicht immer mit hoher Diastereoselektivität zugänglich. Die Stereoselektivität wird natürlich durch die stereoelektronische Situation am anomeren Zentrum (Abb. 13) determiniert. Dort überlappt das unbesetzte Orbital stabilisierend mit dem p-Orbital des flankierten Sauerstoffs und erniedrigt die Elektronendichte in periplanarer Ebene (ähnlich dem anomeren Effekt),<sup>[74]</sup> was zu einem bevorzugten *anti*-Angriff des Nucleophils von der Ringunterseite führt (kinetische Steuerung). Als letztendliche Konsequenz dieser Faktoren sind mittels nucleophiler Substitution axial substituierte C-Glycoside leichter zugänglich als die entsprechenden equatorialen.

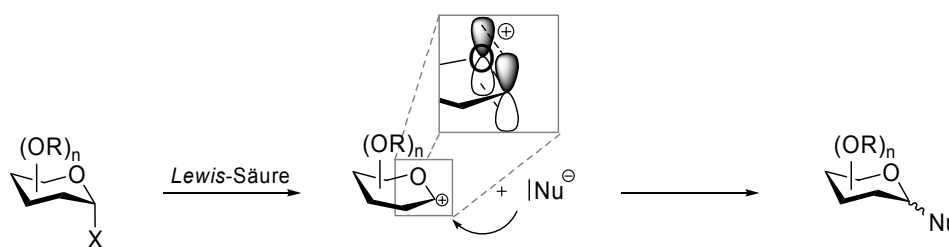


Abb. 13: C-Glycosid-Synthese über anomere Carboxoniumionen

### Speziellere Synthesekonzepte

Neben den beschriebenen Methoden können C-Glycoside auch über metallorganische Intermediate,<sup>[75,76]</sup> Carbene<sup>[77,78]</sup> oder mittels klassischer Umlagerungsreaktionen wie nach Insertionen<sup>[79]</sup> oder einer *Claisen*-Umlagerung<sup>[80]</sup> hergestellt werden.

Ein anderes Synthesekonzept geht von der offenkettigen Kohlenhydratstruktur aus und vollzieht den Ringschluss nach einer *Wittig*-analogen Kettenverlängerung (Abb. 14).<sup>[81]</sup>

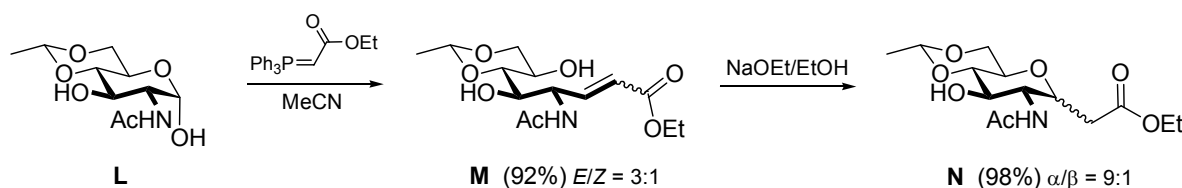


Abb. 14: Beispiel einer diastereoselektiven Synthese funktionalisierter  $\alpha$ -C-Glycosylderivate

Als eine *Knoevenagel*-verwandte Kondensation kann die Reaktion von reduzierenden Monosacchariden mit Barbitursäurederivaten (Nucleophile auch ohne starke Basen:  $pK_s \approx 12.8$ ) unter annähernd physiologischen Bedingungen verstanden werden.<sup>[82,83]</sup>

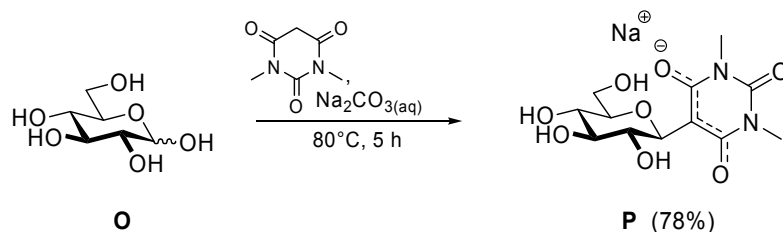


Abb. 15: Beispiel einer wässrigen Darstellung von *C*-Glucosylbarbituraten

Versuche, diese Reaktionsführung auf Meldrumsäure (2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion,  $pK_s = 4.97$ ) zu übertragen, führten zu komplexen Produktgemischen.<sup>[84]</sup> Nur unter Zurückgreifen auf bewährte Schutzgruppenchemie und organische Solvenzien wurde die Synthese letztendlich verwirklicht.<sup>[85]</sup>

### 3. *Knoevenagel*-Reaktionen in der Moderne

Emil Knoevenagel (\*18. Juni 1865 in Hannover, †11. August 1921 in Heidelberg) entdeckte während seiner Habilitation bei Viktor Meyer in Heidelberg die katalytischen Eigenschaften von Ammoniak, primären und sekundären Aminen bei Kondensationsreaktionen.<sup>[86]</sup> Der Gebrauch von Malonsäure und Pyridin mit anschließender, direkter Decarboxylierung ist als *Doebner*-Variante bekannt.<sup>[87]</sup>

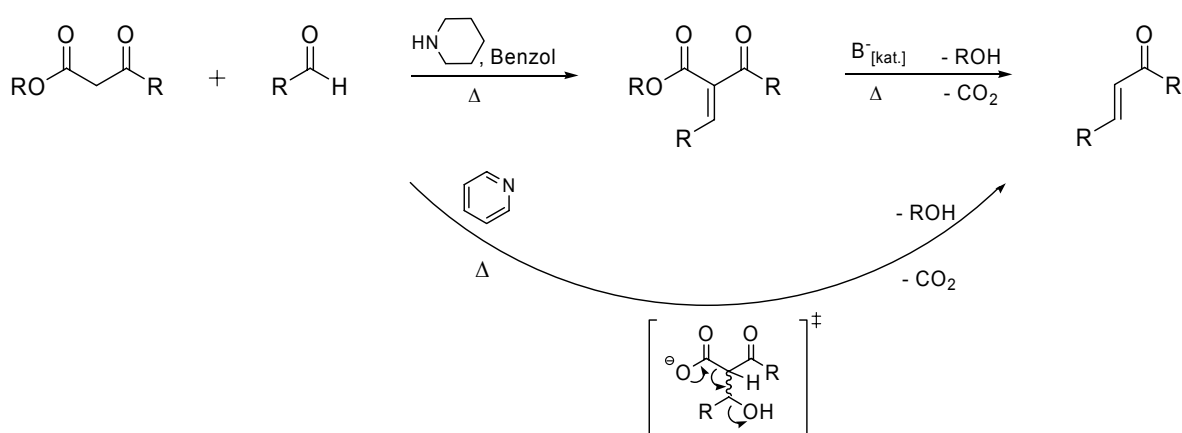


Abb. 16: Eine *Knoevenagel*-Kondensation mit *Doebner*-Variante

Die auch heute noch große Bedeutung dieser Kondensation liegt vor allem in der vorteilhaften Akzeptanz gegen veränderte Reaktionsbedingungen. In Verbindung mit heterogenen Katalysatoren und/oder in wässrigen Medien ist die *Knoevenagel*-Reaktion immer wieder Gegenstand aktueller Forschung geblieben.

In der heterogenen Katalyse erlauben basische Aluminiumoxide bei Mikrowellenanregung,<sup>[88]</sup> Zink- oder Magnesiumoxid<sup>[89]</sup> sowie Hydroxylapatit ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ) mit Benzyltriethylammoniumchlorid in Wasser<sup>[90]</sup> hervorragende Ausbeuten (meist > 90%), Verkürzung der Reaktionszeiten auf einige Minuten, Erniedrigung der Temperaturen und Verträglichkeit mit umweltfreundlicheren Lösungsmitteln. Bei gleichen Reaktivitäten ermöglichen auch saure Zeolithe in Wasser die Synthese  $\alpha,\beta$ -ungesättigter Verbindungen in guten Ausbeuten.<sup>[91]</sup>

Prinzipiell wird kein Lösungsmittel benötigt. Als Feststoffreaktion im Sinne von »Green Chemistry« sind nur mit pulverisierten Komponenten und wenig Piperidin bei

Raumtemperatur quantitative Umsetzungen möglich.<sup>[92]</sup> Doch die Tendenz zu Wasser als Lösungsmittel ist vielversprechend und ultimativ anwendbar, selbst bei hydrophoben Verbindungen durch Zuhilfenahme von Phasentransferkatalysatoren.<sup>[93]</sup>

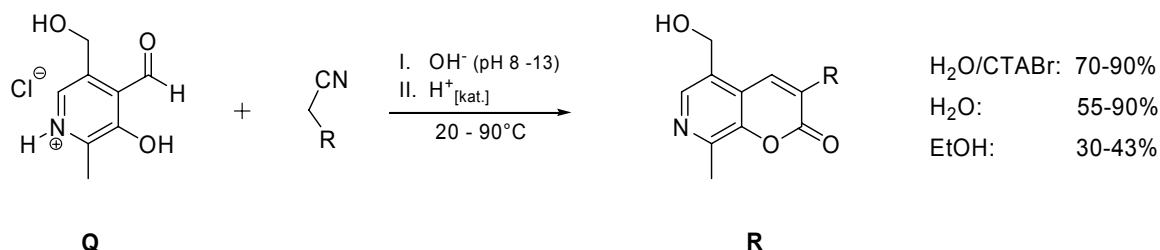


Abb. 17: Wässrige *Knoevenagel*-Kondensationen

Gegen die daraus abzuleitende Hypothese von Wasser als Promotor spricht die Unlöslichkeit der Reaktanden, die Unverträglichkeit der Intermediate und die Konkurrenz zu Hydrolysereaktionen. *Breslow* erkannte den essentiellen Nutzen von Wasser als Solvenz bei *Diels-Alder*-Reaktionen sogar ohne partiell geladenen Übergangszustand und zog damit den Analogieschluss zum hydrophoben Effekt als prinzipieller Triebkraft zur Steuerung von Proteinfaltung und Substratbindung an Enzyme.<sup>[94]</sup>

Wichtige physiko-chemische Eigenschaften des Wassers sind seine hohe Polarität, die Wasserstoffbrückenbindungen und das Gleichgewicht zwischen strukturierter und unstrukturierter Flüssigkeit. Unter Normalbedingungen als strukturiertes Netzwerk mit geringer Entropie und Dichte mit im Mittel 4.4 nächsten Nachbarn enthält Wasser viele Kavitäten. In diese Eis-typische, mit einer hexagonalen Clusterstruktur vergleichbaren Orientierung können leicht andere Moleküle akkommodiert werden. Das Phänomen erklären kann allein die als hydrophober Effekt beschriebene Wechselwirkung, die Aggregationstendenz von apolaren Substanzen in wässrigen Medien unter partiellen Aufhebung des entropisch unvorteilhaften Hydratationsprozess und Minimierung der Summe aller Wechselwirkungen.<sup>[95,96]</sup> Zusätzlich weckt die Diversität vieler biochemischer Prozesse *in vivo* in Gegenwart von Wasser beim Chemiker das Interesse, sich ebenfalls das Potential von Wasser zu erschließen.

## *II. Zielsetzung*

Die exponierte Rolle von Glycokonjugaten in biologisch relevanten, molekularen Erkennungsprozessen motiviert, aus solchen Leitstrukturen innovative Wirkstoffe zu konzipieren. Der überwiegende Teil synthetisch produzierter Wirkstoffe enthält mindestens ein heterocyclisches System. Die Frage der Verteilung und Resorption im Organismus nach der Applikation ist maßgeblich von der Löslichkeit und somit der Hydrophilie abhängig,<sup>[97]</sup> und wird durch die für den Stofftransport entscheidende Kenngröße, der Pharmakokinetik,<sup>[41]</sup> beschrieben. Die Pharmakodynamik dagegen beschreibt die Wechselwirkung des Wirkstoffs mit einem spezifischen Zielsystem. Beide Kenngrößen hängen von den Stoffeigenschaften und somit direkt von der Struktur ab. Ein weiteres wichtiges Kriterium ist eine hohe Bioverfügbarkeit, also der Anteil an Substanz, der nach erfolgter Applikation letztlich den Wirkort erreicht.

Sollte der Zusatz von Emulgatoren bzw. Cosolvenzien nötig sein, um eine Solubilisierung im Organismus zu erreichen, werden zu diesem Zweck auch Zucker (z.B. Cyclodextrin-Einschlussverbindungen) eingesetzt, die den Transport eines Wirkstoffs und die anschließende Resorption unterstützen.<sup>[98,99]</sup> Ein stärkerer Solubilisierungseffekt wird allerdings durch Derivatisierung von Wirkstoffen mit polaren Gruppen erreicht. Das Prinzip eines Wirkstoffs, bei dem der hydrophile Substituent als Carrier-Gruppe fungiert, um am Zielort im Körper freigesetzt zu werden, z.B. durch enzymatische Spaltung einer glycosidischen Bindung, wird als Prodrug-Konzept bezeichnet.<sup>[100]</sup> Auf Zucker basierende Wirkstoffe ermöglichen durch Wahl des Glycon und seiner Verknüpfung glycosylierte Verbindungen mit spezifisch modifizierten Eigenschaften, also ein »Finetuning«. Damit könnten Wirkstoffe mit Zuckern als Carrier-Gruppe gezielt zu bestimmten Bereichen im Organismus transportiert werden. Die Stabilität des hydrophilen Substituenten auf dem Weg dorthin hängt maßgeblich von seiner Art und der Verknüpfung mit dem Wirkstoff ab.<sup>[101]</sup>

Hier machen sich die erwähnten Vorteile der C-Glycoside (I.2.1) bemerkbar, nämlich deren chemische Stabilität unter physiologischen Bedingungen gegen saure bzw. enzymatische Hydrolyse. Letzteres ist gerade für eine medizinische Anwendbarkeit kohlenhydrathaltiger Verbindungen entscheidend und ermöglicht so erst eine praktikable perorale Therapie.

Es lassen sich dabei zwei Konzepte verfolgen:

- I. Einerseits sind C-Glycoside an sich schon wichtige Mimetika von Kohlenhydratstrukturen und deshalb als Inhibitoren Kohlenhydrat-prozessierender Enzyme bzw. hydrolysestabile Analoga der Glycane von biochemischem bzw. pharmazeutischem Interesse.<sup>[102,103]</sup> Solch kleine Moleküle können *per se* genauso effektiv an ein molekulares Target binden und die Rezeptoren des Organismus blockieren.<sup>[26]</sup>
- II. Andererseits ermutigt der Analogieschluss, den isosteren Austausch auf weitere interessante biologische Moleküle auszudehnen oder neue C-Nucleosid-Mimetika für pharmakologische und medizinische Untersuchungen verfügbar zu machen.

Im Hinblick auf die Synthese derartiger Verbindungen stellt sich damit zunächst die Aufgabe, eine Vielzahl verschiedener C-Glycoside auf möglichst einfachem Wege zugänglich zu machen. Vor dem Hintergrund der Syntheseproblematik von C-Glycosiden<sup>[3,4,37]</sup> bietet das Ergebnis von Papadopoulos<sup>[104]</sup> (Abb. 1) einen interessanten ausbaufähigen Startpunkt für neuartige, stereodivergente Wege zu C-Glycosiden ausgehend von gut zugänglichen Substraten. Bei der Umsetzung von D-Glucose (**1**) und Acetylaceton in wässriger Natriumcarbonatlösung entstehen überraschend zwei isomere C-D-Glucopyranosylpropanone (**2**) mit einer Selektivität von  $\alpha/\beta = 1:3$ , die nach Peracetylierung säulenchromatographisch an Kieselgel getrennt werden können. Das reine  $\beta$ -Produkt  $\beta$ -**2** kann bei dieser Eintopfreaktion in einer Ausbeute von 34% direkt aus dem Gemisch durch Kristallisation erhalten werden.

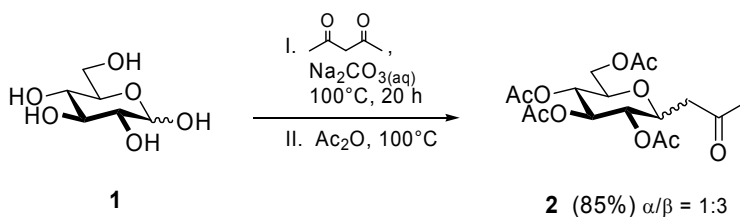


Abb. 1. Syntheseroute zu C-glycosidischen Bausteinen nach Papadopoulos<sup>[104]</sup>

*Ziele:*

- Über den Einsatz von anderen Zuckern als D-Glucose (**1**) und weiteren *CH*-aciden Verbindungen als Acetylaceton (2,4-Pentandion) sollten sich wichtige Details zur Anwendungsbreite dieser Reaktion sammeln und ein Konzept zur Variation der beiden Substrate aufstellen und formulieren lassen, damit die Reaktion „mit den ineinander greifenden Reaktionsprofilen der Komponenten wirklich [nicht] ein Glückstreffer“ bleibt. (Zitat: Lit.<sup>[104]</sup> S.59) Dabei stehen einerseits das ganze Repertoire der nativen reduzierenden Zucker und andererseits neben den  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen allgemein wasserlösliche *CH*-acide Nucleophile zur Verfügung.

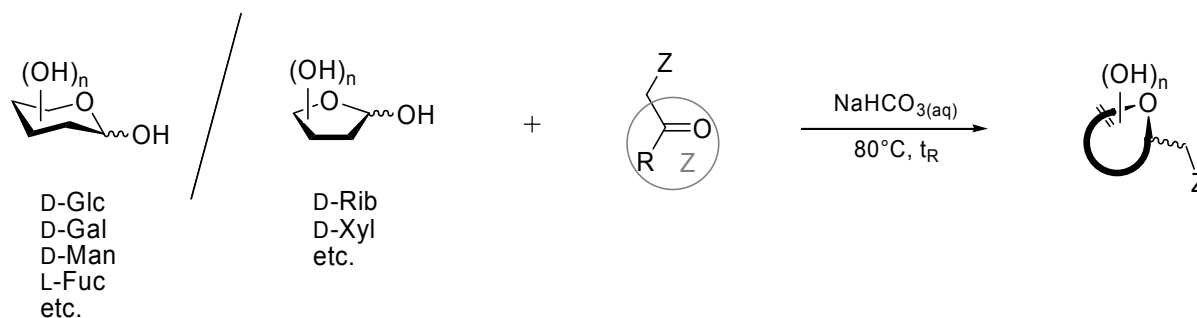


Abb. 2. Variationsbreite der Reaktion testen

Eine vollständige Aufklärung des Mechanismus der Kondensationsreaktion (Abb. 1) und damit die eventuelle Detektion von Nebenprodukten sollte zum besseren Verständnis und Übertragbarkeit der Reaktion entscheidend beitragen können. So würde eventuell eine Generalisierung der akzeptierbaren Substrate ermöglicht.

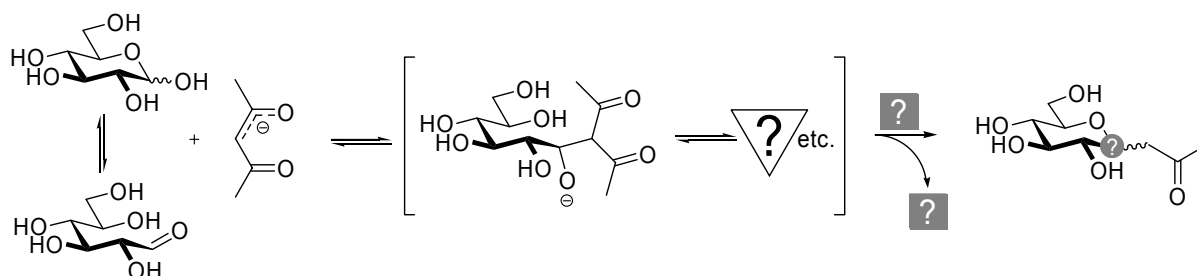


Abb. 3. Lösen mechanistischer Fragestellungen

- Die effiziente Reaktion von D-Glucose und 2,4-Pentandion (Abb. 1) im Labormaßstab sollte durch Verwendung unterschiedlicher Reaktionsbedingungen und möglicher Schutzgruppen in Selektivität und Ausbeute weiter optimiert werden, um die Aufarbeitung durch Minimierung von Nebenkomponenten zu erleichtern. Insbesondere durch Pilotversuche könnte dann untersucht werden, inwieweit industrielle Fragestellungen und Gesichtspunkte wie gute Kristallisationsneigung oder andere großtechnische Reinigungsmethoden der Isomere zu erfüllen und im Hinblick auf ein »scale up« günstig zu realisieren wären.
- Gezielte Syntheserouten zu C-Nucleosid-Analoga und deren Intermediaten sollten zum Auffinden von neuen Leitstrukturen mit potentieller biologischer Aktivität auf Kohlenhydratbasis und einem Wirkstoffdesign beitragen. Ein besonderes Augenmerk richtet sich dabei auf die Mimetik häufig natürlich vorkommender  $\beta$ -konfigurierter D-ribo-Nucleoside, da diese wegen ihrer kinetischen Benachteiligung bisher synthetische limitiert waren.  
Exemplarisch sollten auch neue Wege zu weiteren potentiell biologisch bedeutsamen Verbindungen wie Tunicamycin etc. durch eine C-glycosidische Strukturänderung der Wirkstoffforschung eröffnet werden.

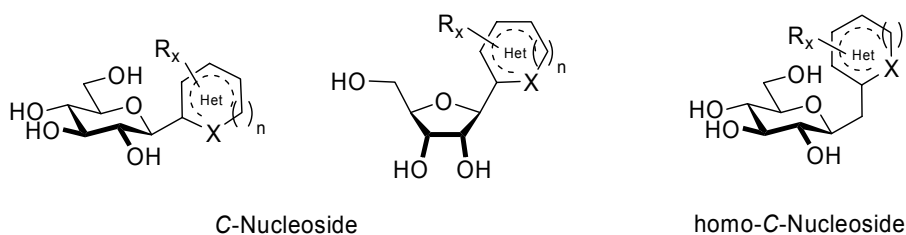


Abb. 4. Beispiele von potentiell biologisch bedeutsamen Strukturen



### ***III. Allgemeiner Teil***

#### **1. Wässrige Kondensation zu C-Glycosiden**

##### **1.1 Einleitung**

Von zentraler Bedeutung ist die C-C-Bindungsbildung in der organischen Synthese – und in heutiger Zeit gewinnt sie im Hinblick auf die Anwendbarkeit im wässrigen Medium weiter an Wichtigkeit. Wässrige Kondensationen – genau genommen besonders der Dehydratisierungsschritt in Wasser – scheinen nur auf den ersten Blick widersprüchlich und inkonsistent,<sup>[105]</sup> und derartige Reaktionen sind speziell in der Zuckerchemie ohne Schutzgruppen die Ausnahme. Einerseits macht das Elektrophil (Zuckerkomponente) mit einer hohen Heteroatom-Funktionalitätsdichte Schwierigkeiten bei der Differenzierung und andererseits erfordert die Hydrolyselabilität vieler üblicher *CH*-acidischer Nucleophile (z.B. Malonsäureester) den Ausschluss von Wasser.<sup>[106]</sup>

Die Synthese von C-glycosidischen Barbituraten (I.2.2 Abb. 14) ausgehend von Monosacchariden war die erste, die die genannten Anforderungen erfüllte.<sup>[82,83]</sup> Die (*N*-alkylierten) Malodiureide stehen im Gleichgewicht mit ihrem Anion, sind daher bei basischen pH-Werten hydrolysestabil und ergeben nach einer Aldolkondensation mit dem Aldehyd der offenkettigen Zuckerform ein gekreuztes *Michael*-System. Nach einer *exo*-trig-Cyclisierung über die 5-OH-Gruppe bildet sich weit überwiegend ausschließlich das thermodynamisch stabilere  $\beta$ -Produkt.

Der nächste naheliegende, doppelt aktivierte und hydrolysestabile Donor mit einem deutlich niedrigeren  $pK_s$ -Wert von 9 ist Acetylaceton (2,4-Pentandion). Die Hydroxidkonzentration einer wässrigen Natriumcarbonatlösung sollte die stationäre Konzentration des Acetylacetonats hinreichend erhöhen und die Reaktionsbedingungen übertragbar machen. In der Tat konnte *Papadopoulos* im Rahmen einer Studie zur Synthese von C-Glycosylkonjugaten zeigen, dass in einem solchen Experiment (Abb. 1) zur *Knoevenagel*-verwandten

Kettenverlängerung an Zuckern ein Gemisch beider Diastereomere (85% Ausbeute,  $\alpha/\beta = 1:3$ ) erhalten wurde und dass nach Kristallisation aus MTBE sogar reines  $\beta$ -C-D-Glucospyranosylaceton ( **$\beta$ -2**) in 34% Ausbeute isolierbar war.<sup>[104]</sup>

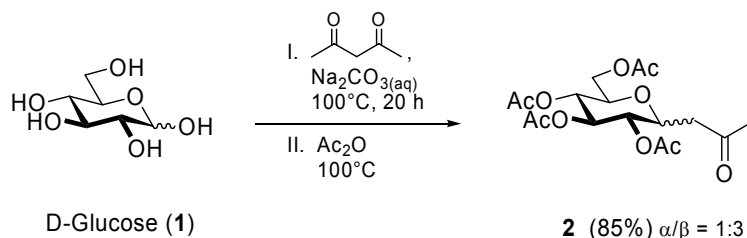


Abb. 1. Direkte Synthese von C-Glucosylacetonen nach Papadopoulos<sup>[104]</sup>

Vermutlich verschiebt der *überraschende Verlust* an Essigsäure das Gleichgewicht der vorausgehenden Aldolreaktion irreversibel auf die Produktseite. Das gebildete Glycosylaceton (**2**) kann unter den basischen Reaktionsbedingungen zwar einer Retro-Michael-Reaktion unterliegen, und die offenkettige Form vielleicht auch zum Aldol rehydratisiert werden, doch dieses nur noch einfach aktivierte, nun CH<sub>2</sub>-verbrückte Aldol vollführt keine Retro-Aldolreaktion mehr, weil das dabei abzuspaltende Acetonat wegen seiner höheren Basizität eine schlechte Fluchtgruppe darstellt.

Die hohe Effizienz bei einer moderaten  $\beta$ -Stereoselektivität war motivierend zur Entwicklung eines neuartigen, einfachen Wegs zu einer Vielzahl verschiedener  $\beta$ -C-Glycoside, da sich zur C-Glycosidsynthese die überwiegend genutzten C-C-verknüpfenden S<sub>N</sub>-Kupplungsreaktionen über Carboxonium-Intermediate allgemein durch eine hohe kinetische Kontrolle zugunsten des  $\alpha$ -epimeren\* Produktes auszeichnen.<sup>[107]</sup> Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt bei dieser Art von Kupplung ist die Bildung des stabilisierten Pyranosylkations (I.2.2 Abb. 13), was wegen der räumlichen Nähe auf eine günstige Überlappung des unbesetzten Orbitals an C-1 mit dem nichtbindenden p-artigen Orbital des Ringsauerstoffs zurückzuführen ist,<sup>[74]</sup> zur Erniedrigung der Elektronendichte in periplanarer Ebene und somit zu einem bevorzugten Angriff des Nucleophils von der *anti*-Seite führt.

\* Die verwendete Bezeichnung ist mit der Nomenklatur nach IUPAC nicht konform, wird aber der besseren Vergleichbarkeit mit O-Glycosiden hier im Folgenden trotzdem benutzt. Die korrekte Bezeichnung für das „ $\alpha$ -Epimer“ lautet 3*R*-diastereomeres Produkt.

Deswegen wählte *Withers*<sup>[27]</sup> zur Synthese des perbenzylgeschützten  $\beta$ -Isomeren **8** den relativ aufwendigen Weg über das Lacton **4**,<sup>[108]</sup> das mit dem *Allyl-Grignard*-Reagenz reagiert und bei nachfolgender ionischer Desoxygenierung  $\beta$ -selektiv das Cycloanhydroalditol **5** liefert.<sup>[109]</sup> Epoxidierung, gefolgt von endständiger Öffnung mit dem *in situ* erzeugten BuLi-DIBAH at-Komplex und *Jones*-Oxidation erzeugte letztlich die gewünschte Perbenzyl-4,8-anhydro-nonulose **8**. Verwunderlich ist bei der gewählten Syntheseroute, dass nicht die bereits von *Allevi*<sup>[110]</sup> publizierte Isomerisierung benzylgeschützter  $\alpha$ -C-Glycoside<sup>[111,112]</sup> mit benachbarter Carbonylfunktion genutzt wurde. Im Allgemeinen erfordert insbesondere die Synthese von  $\beta$ -C-Glycosiden eine erhöhte Anzahl an Reaktionsschritten über den schon für  $\alpha$ -C-Glycoside relativ hohen Aufwand an Schutzgruppenreaktionen hinaus.

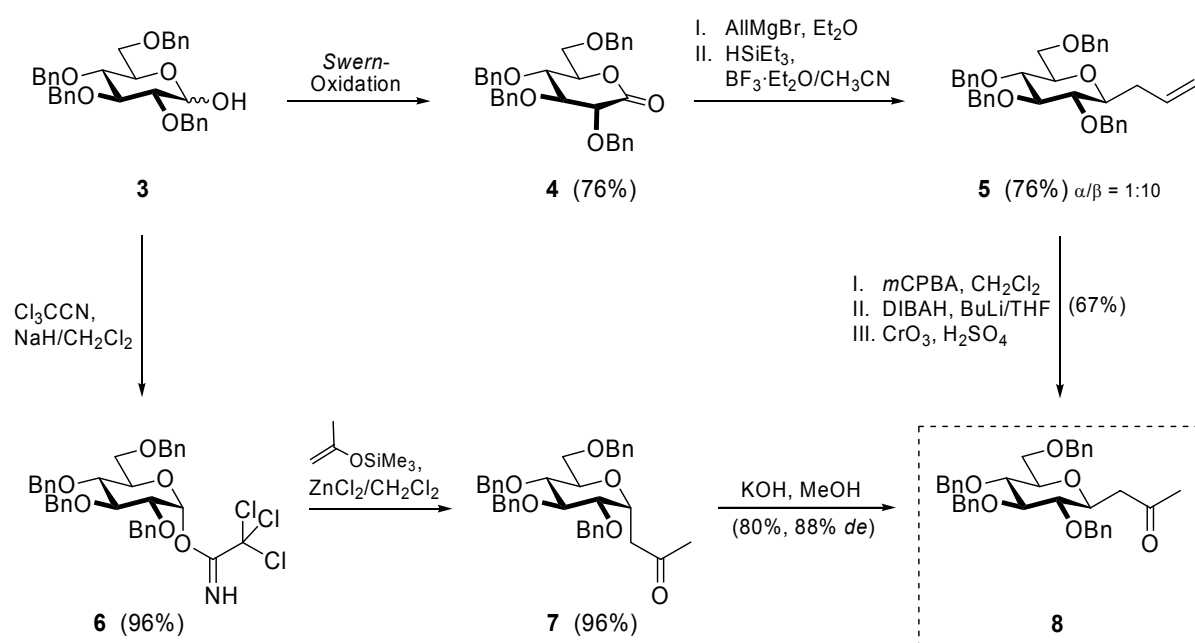


Abb. 2. Stereoselektive Reaktionswege zu  $\beta$ -D-Glucopyranosylpropanon

Wegen der offensichtlichen Komplexität der Synthesen sowie ökonomischen Gesichtspunkten wie Abfallproblematik, Toxizität und Kosten der Reagenzien konnten C-Glycoside bisher noch nicht in großindustriellen Verfahren hergestellt werden.<sup>[37]</sup>

Deshalb erscheint der Zugang über eine Aldolkondensation oder *Wittig*-Reaktion an der endständigen Aldehydfunktion von Aldosen, gefolgt von einer intramolekularen Addition einer Hydroxylgruppe an die resultierende Doppelbindung, als besonders erfolgversprechend.

## 1.2 Mechanismus

Die Kondensationsreaktion von D-Glucose (**1**) mit Acetylaceton und Natriumcarbonat in Wasser nach Papadopoulos<sup>[104]</sup> (Abb. 1) konnte reproduziert werden. Nach intensiven Studien und durch vorgenommene Änderungen wie leicht überstöchiometrische Mengen an NaHCO<sub>3</sub> anstelle doppelt equivalentem Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, verkürzter Reaktionszeit (6 h) und veränderten, milderen Peracetylierungsbedingungen (Ac<sub>2</sub>O, py, 0°C) konnten die isolierten Ausbeuten an bekannter Tetraacetyl-D-*glycero*-D-*gulo*-nonulose (**β-2**, 85%) und entsprechendem α-Produkt **α-2** (9%) erhöht werden. Die α/β-Diastereoselektivität wurde zudem zugunsten der β-Komponente beeinflusst (α/β ≈ 1:9). Durch Auswertung der NMR-Spektren konnten beide Strukturen unter Einbezug von DEPT-Messungen und zweidimensional korrelierten <sup>1</sup>H/<sup>1</sup>H-gsCOSY-, <sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C-HMQC- und gsNOESY-Experimenten eindeutig abgesichert werden. Unter drastischeren Bedingungen (Ac<sub>2</sub>O, NaOAc, Δ) wurde eine höhere Fraktion an α-Anomer gebildet (α/β = 3:2).

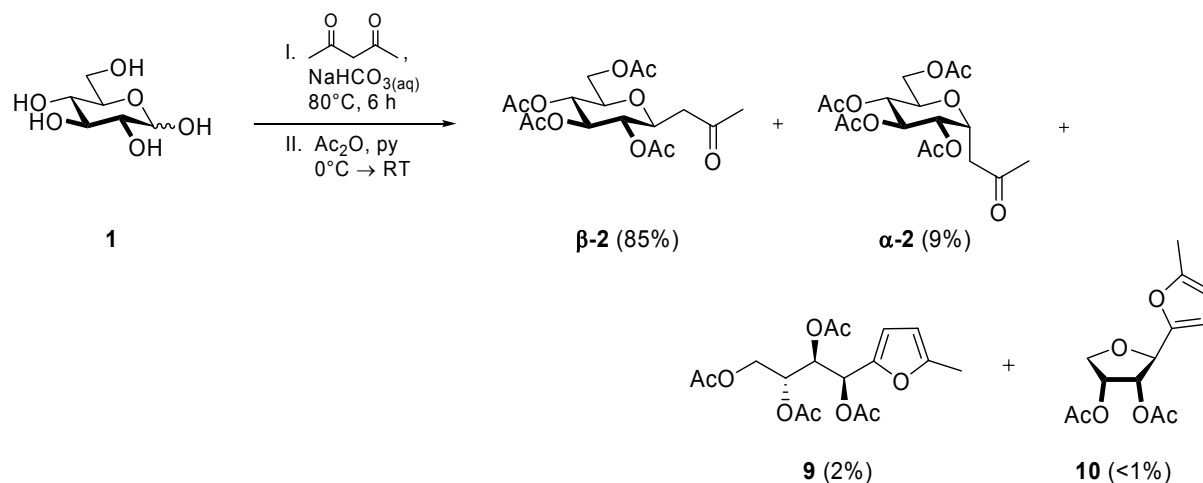


Abb. 3. Synthese von C-Glucosylacetonen nach Papadopoulos<sup>[104]</sup> unter milderen Bedingungen

Für die Aufklärung des Mechanismus war zuerst jedoch der Zeitpunkt der Fragmentierung eine entscheidende Fragestellung. In Kontrollversuchen mit Aceton an Stelle von Acetylaceton konnte auch bei sehr langen Reaktionszeiten kein Umsatz von D-Glucose (**1**) bzw. eine Produktbildung detektiert werden.<sup>[104]</sup> Eine vorherige (oder parallele) Fragmentierung von Acetylaceton im Sinne einer Säurespaltung konnte somit auf dem Weg zum Reaktionsprodukt ausgeschlossen werden.

Besonders bei den Reaktionsansätzen, die unter stärker basischen Bedingungen mit Acetanhydrid/Natriumacetat peracetyliert wurden, konnte in eigenen Versuchen in der DC-Kontrolle eine schneller laufende, stark UV-aktive Substanz beobachtet werden. Chromatographie und Kristallisation aus Methanol ergaben ein Nebenprodukt, dessen spektroskopische Daten den Strukturvorschlag des Furans **9** (2%) stützten (neben Polyol-Signale eine Tieffeld-verschobene Methylgruppe und keine Ketofunktionalität im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum, aber bei  $\delta_{\text{C}} = 111.2$  und  $106.7$  ppm (CH-Signale) und quartäre C-Signale bei  $\delta_{\text{C}} = 153.3$  und  $146.9$  ppm). In sehr geringen Mengen wurde bei größeren Ansätzen eine weitere noch schneller laufende, UV-aktive Komponente chromatographisch isoliert und diese diacetylierte, einen Furanring enthaltende Struktur durch ihr Massenspektrum und besonders durch das gsNOESY-Experiment als 2-(2',3'-Di-*O*-acetyl- $\beta$ -D-*erythro*-furanosyl)-5-methylfuran (**10**, <1%) charakterisiert (MS (FD):  $m/z$ : 268  $[\text{M}]^+$ ; gsNOESY: 1'-H  $\Leftrightarrow$  3-H, 1'-H  $\Leftrightarrow$  4'-H<sub>b</sub>, 2'-H  $\Leftrightarrow$  4'-H<sub>a</sub>, 2'-H  $\neq$  4'-H<sub>b</sub>).

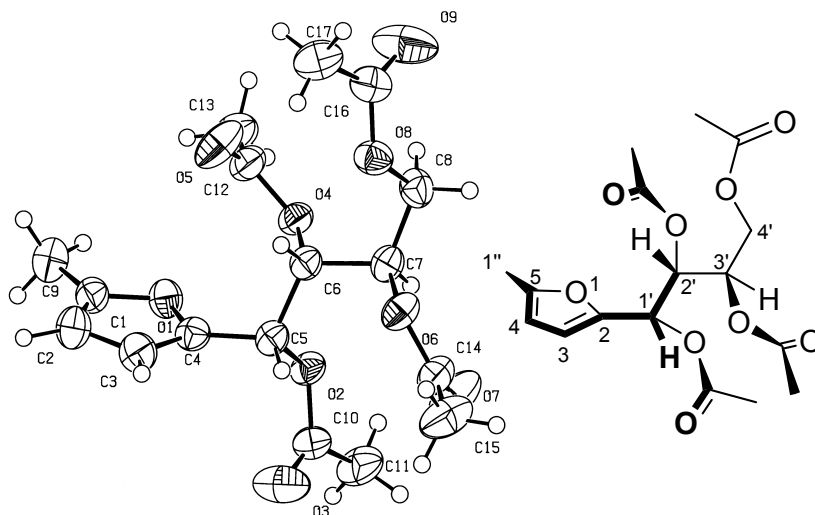


Abb. 4. Ergebnis der Röntgenstrukturanalyse von **9** in ORTEP-Darstellung<sup>†</sup>

Anhand einer Röntgenstrukturanalyse der transparenten monoklinen Kristalle wurde die erwartete Struktur von **9** (Abb. 4) mit D-*arabino*-Konfiguration eindeutig verifiziert, so dass eine Konfigurationslabilität im Reaktionsverlauf ausgeschlossen werden kann.<sup>[113]</sup> Untersuchungen zur Dehydratisierung an einer in Nachbarstellung zu der Methylgruppe substituierten, aber ansonsten zu **9** analogen Verbindung **11** hatten dagegen eine (reversible) Inversion an C-1' zur D-*ribo*-Konfiguration ergeben (Abb. 5).<sup>[114]</sup>

<sup>†</sup> Ich danke Herrn Prof. Dr. H. J. LINDNER und Frau S. FORO für die Einkristallmessung und die Bereitstellung der Abbildung.

Die Bildung von Furanderivaten ist für Reaktionen von Aldopentosen oder -hexosen mit  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen bereits gezeigt worden.<sup>[115,116]</sup> So isolierte die Gruppe um *Ballesteros*<sup>[117]</sup> aus einer Reaktion von D-Glucose mit Acetylaceton unter Einwirkung von Zinkchlorid in Ethanol das 3-acetylsubstituierte 2-Methylfuran **13** in 68%iger Ausbeute. Bei einer Temperatur unterhalb von 80°C behält die tetrahydroxylierte Kette ihre Ausgangskonfiguration bei. Säurekatalyse ( $\text{BF}_3$  oder  $\text{CF}_3\text{COOH}$ ) bzw. Temperaturen über 100°C bewirken Anhydridbildung unter Epimerisierung an C-1'-Position zur thermodynamisch stabileren *D-ribo*-Konfiguration (Abb. 5). Auch durch Versetzen von **13** mit Essigsäure ( $w = 10\%$ ) (105°C, 3 h)<sup>[118]</sup> entstehen an C-1' inversionslabile<sup>[114]</sup> Tetrahydrofuranylfurane wie **14**, die mit *Lindlar*-Katalysator zu Bitetrahydrofuranen hydriert werden. Diese stellen Teilstrukturen natürlicher, antibiotischer Systeme dar,<sup>[119,120]</sup> wie das Ionophor Lonomycin A mit seiner antibakteriellen Aktivität gegen den parasitischen Malaria-Erreger *Plasmodium falciparum*.<sup>[121]</sup>

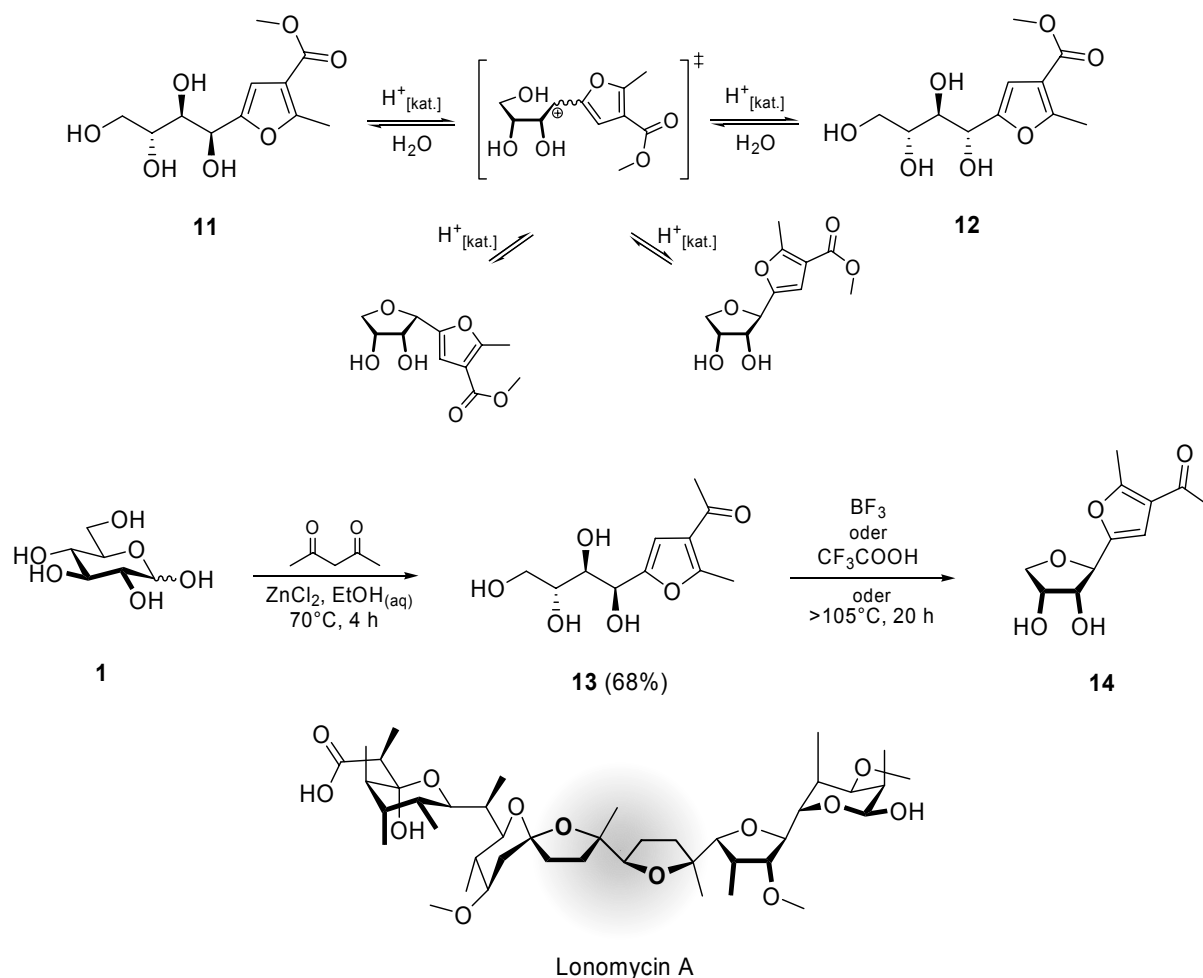


Abb. 5. Bildung von Furanderivaten und mögliche Erklärung der Inversionslabilität

Die Ursache für den überraschenden Bildungsweg von **9**, welcher unter Verlust einer Acetylgruppierung verlief, schien daher im schwach basischen Reaktionsmilieu begründet zu sein. Verantwortlich für eine Retro-*Claisen*-Fragmentierung könnten der Nachbargruppen-effekt der ursprünglichen 2-OH-Gruppe des Zuckers oder einfach freie Hydroxidionen sein.

Das komplette Produktspektrum enthielt neben den unerwarteten Strukturen der Furane **9** und **10** noch weitere, bei D-Glucose äußerst ungewöhnliche, furanoide Formen  $\alpha/\beta$ -**15**. Diese furanoiden Strukturen (Abb. 6), die sonst nur vor der Gleichgewichtseinstellung spektroskopisch beobachtet wurden, ließen sich aus dem Rohgemisch in 10%igem wässrigem Pyridin durch Peracetylierung reproduzierbar in guten Ausbeuten (51%,  $\alpha/\beta = 3:1$ ) erzeugen. Das Glucofuranosid  $\alpha$ -**15** wurde bereits bei einem analogem Reaktionsansatz – allerdings bei Raumtemperatur und einer Reaktionszeit von 24 h – aus einem Stereoisomerengemisch (2:1:1:1) nach Acetylierung somit als kinetisches Hauptprodukt charakterisiert (35%).<sup>[6]</sup>

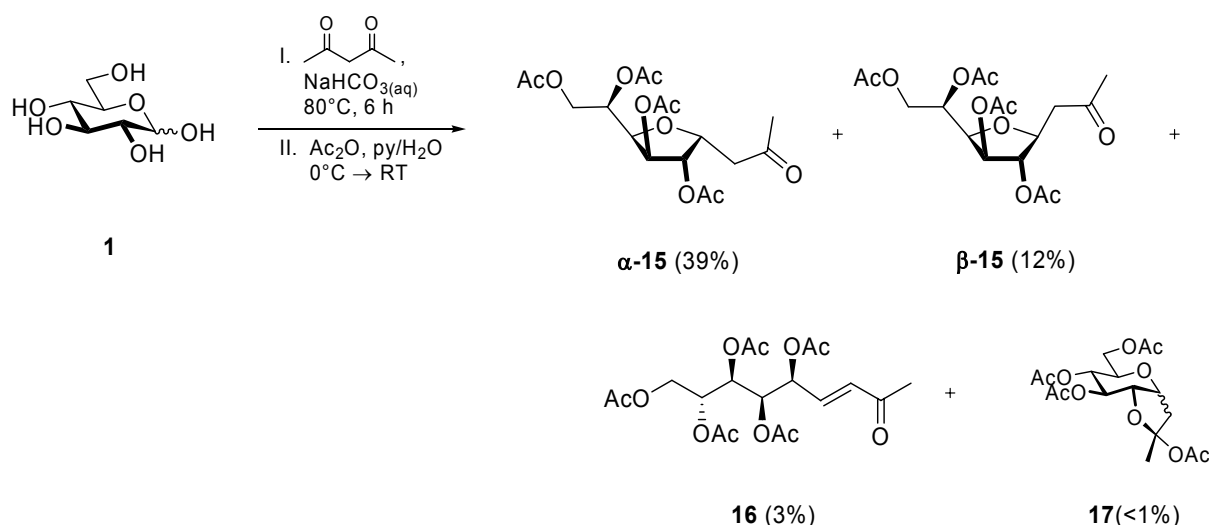


Abb. 6. Erweitertes Produktspektrum der Einstiegsreaktion (Abb. 3) durch veränderte Aufarbeitung

Die eindeutige Identifizierung beider furanoider Isomere gelang nach Peracetylierung und chromatographischer Separation anhand der stark Tieffeld-verschobenen  $^{13}\text{C}$ -NMR-Werte als Indiz für die furanoide *versus* pyranoide Form, aber vor allem durch die gsNOESY-Spektren ( $\alpha$ -**15**:  $3\text{-H}_a \Leftrightarrow 5\text{-H} < 3\text{-H}_b \Leftrightarrow 5\text{-H}$ ,  $3\text{-H}_a \Leftrightarrow 7\text{-H} > 3\text{-H}_b \Leftrightarrow 7\text{-H}$ ,  $4\text{-H} \Leftrightarrow 8\text{-H}$ ;  $\beta$ -**15**:  $3\text{-H}_2 \Leftrightarrow 5\text{-H}$ ,  $4\text{-H} \Leftrightarrow 6\text{-H} < 4\text{-H} \Leftrightarrow 7\text{-H}$ ).

Intramolekulare Halbacetale  $\alpha/\beta$ -**17**, die sich durch Cyclisierung mit der ursprünglichen 2-OH-Gruppe des Zuckers bilden, wurden spektroskopisch in ungeschützter Form im Reaktionsgemisch (Abb. 10) und als acetylierte Nebenprodukte bei der chromatographischen Aufarbeitung eines vor der Acetylierung leicht sauren Reaktionsansatzes identifiziert.

Zusätzlich wurde erneut eine UV-aktive Substanz entdeckt. Chromatographische Abtrennung und Kristallisation aus Methanol ergaben ein olefinisches, *E*-konfiguriertes Produkt ( $J_{3,4} = 16.0$  Hz), dessen analytische Daten den Strukturvorschlag der offenkettigen Form **16** (3%) untermauerten (Doppelbindung im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum: CH-Signale bei  $\delta_{\text{C}} = 137.5$  und  $131.2$  ppm und das NMR-spektroskopisch erkannte Pentaacetat durch MS (ESI):  $m/z$ : 453.2  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  bestätigt).

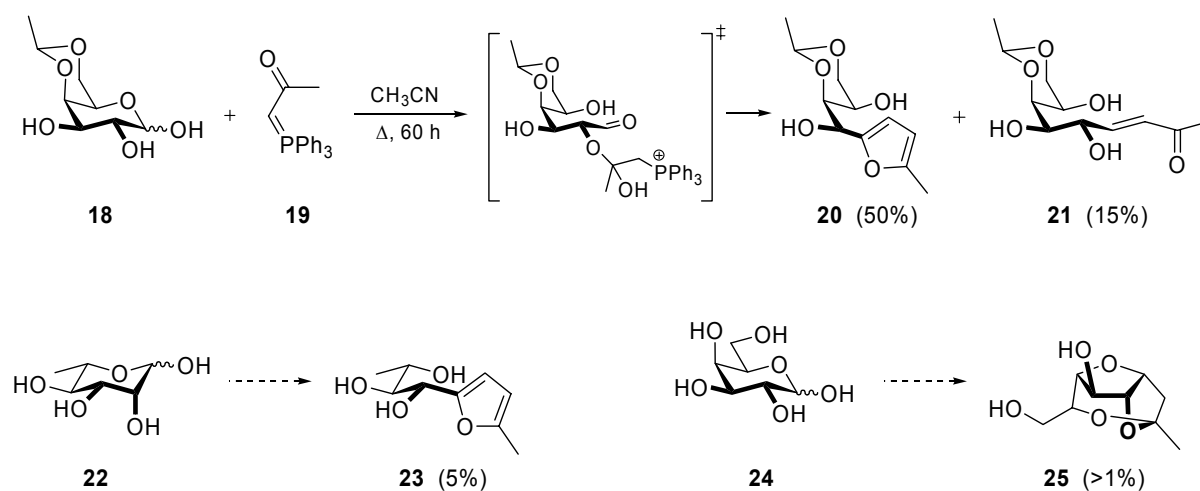


Abb. 7. Vergleichbare literaturbekannte Synthesen

Vergleichbare Furanbildung war aus einer untypisch verlaufenden *Wittig*-Olefinierung von Aldosen bekannt bei deren Umsetzung mit Acetonyltriphenylphosphoran (**19**) unter Erhitzen in Acetonitril (Abb. 7). Vorgelagerte Halbacetalbildung der Ketofunktionalität des *Wittig*-Reagenz durch eine Zuckerhydroxylgruppe erleichtert die intramolekulare Olefinierung mit dem räumlich benachbarten Aldehyd der offenkettigen Form der Zuckerkomponente zu einem Dihydrofuran,<sup>[122]</sup> das leicht Wasser zum Furan **20** verliert. Letzteres ist laut Kontrollexperimenten eindeutig nicht das Resultat der Cyclodehydratisierung des gesuchten Chalcons **21**.<sup>[123]</sup>

Analoge Produkte wie **23** oder das sehr komplexe intramolekulare Acetal **25** wurden aus den Reaktionen von L-Rhamnose (**22**) bzw. D-Galactose (**24**) unter denselben Versuchsbedingungen in geringen Ausbeuten isoliert.<sup>[124]</sup>



Der Versuch einer Übertragung der wässrigen Kondensationsreaktion von Barbitursäurederivaten mit D-Glucose (pH 7.0, 80°C) auf Meldrumsäure (**27**,  $pK_s = 4.97$ ) und D-Xylose (**26**) ergab nach Literaturberichten ein nicht separierbares Produktgemisch. Erst in DMF mit Triethylamin konnte die Bildung des 3,6-Anhydro-1,4-lactons **28** und des ungesättigten Lactons **29** aufgeklärt werden.<sup>[84]</sup> Mechanistisch ist von einer Abspaltung von Aceton und CO<sub>2</sub> aus dem gesuchten Kondensationsprodukt auszugehen (Abb. 8), gefolgt von einer intramolekularen *Michael*-Addition.<sup>[125,126]</sup>

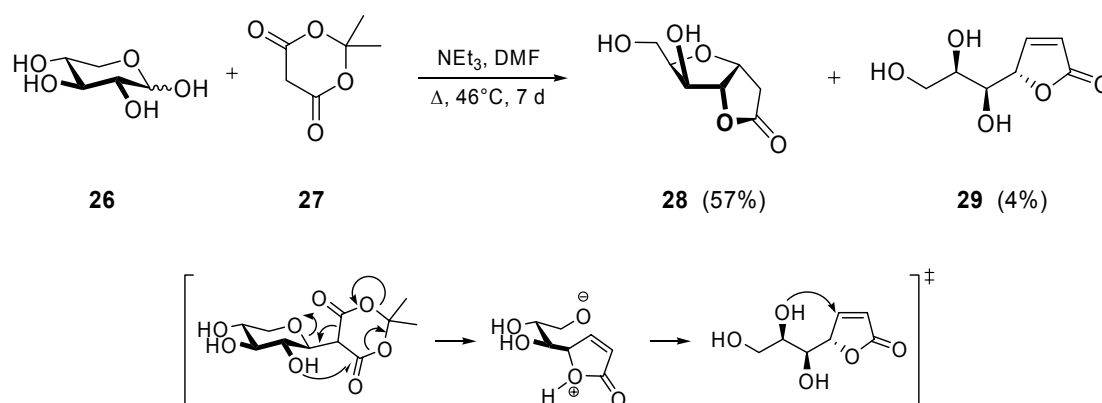


Abb. 8. *Knoevenagel*-Kondensation von D-Xylose mit Meldrumsäure in DMF

Auf dem Weg zu *manno*- $\beta$ -C-Glycosiden beobachtete man eine erleichterte  $\alpha/\beta$ -Epimerisierung mittels Zn<sup>2+</sup>-Katalyse.<sup>[127]</sup> Der postulierte Mechanismus nimmt die Bildung eines Zinkenolates an, welches bekanntermaßen weit überwiegend die *Z*-Konfiguration bevorzugt.<sup>[128]</sup> Durch die Zn–O-Koordination über den Ringsauerstoff wird die Ringöffnung aktiviert und es vollzieht sich spontan ein Wechsel in die stabilere *anti*-chair-boat Struktur, gefolgt von einer hetero-intramolekularen *Michael*-Addition.

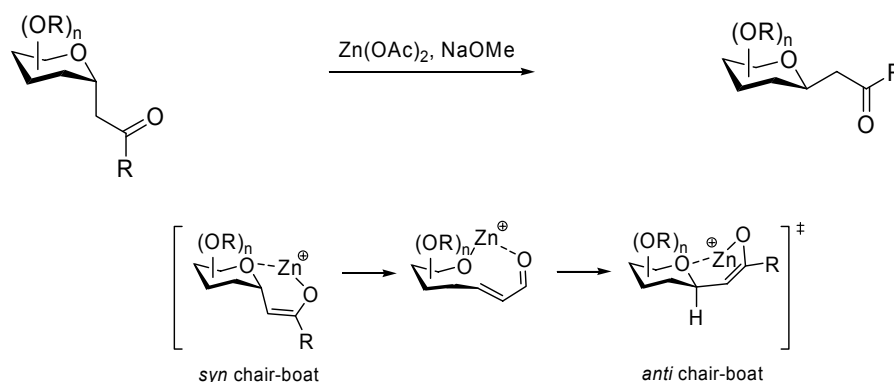


Abb. 9. Epimerisierung mit Hilfe von Metallkationen

Um zusätzliche Erkenntnisse über einen möglichen Reaktionsverlauf der Pentandion-Kondensation zu sammeln, wurde in einem NMR-Experiment versucht, Intermediate im Reaktionsverlauf zu analysieren. Dafür wurde ein Gemisch von D-Glucose und  $\text{NaHCO}_3$  einem vollständiger H/D-Austausch durch mehrfaches Konzentrieren aus  $\text{D}_2\text{O}$  unterzogen. Nur 2,4-Pentandion wurde ohne weitere Präparation zugesetzt, um die Bildung von Selbstkondensations- und Zersetzungsprodukten zu vermeiden. Durch den H/D-Austausch während der Reaktion bei  $80^\circ\text{C}$  verbreiterten sich jedoch die wichtigen, separierten  $^1\text{H}$ -NMR-Signale (1-/5- und 3-Position im 2,4-Pentandion) durch Bildung partiell deuterierter Derivate und wurden schlecht analysierbar. Auch im  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrum wurden entsprechende Signalintensitäten durch die zusätzliche  $^{13}\text{C}$ -D-Kopplung beeinträchtigt. Allein der Verbrauch von D-Glucose ließ sich mit einer ungestörten Kinetik erster Ordnung ( $k = 5.2 \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ ) eindeutig analysieren.

Auch die UV-Analytik blieb wenig aussagekräftig. Bei den strukturell sehr ähnlichen Produkten unterschieden sich die  $\text{C}=\text{O}$ -Schwingungen ( $\pi \rightarrow \pi^*$ - bzw.  $n \rightarrow \pi^*$ -Übergänge ( $\epsilon_{\text{max}} \approx 950$  bzw. 14) mit den Maxima:  $\alpha\text{-2} = 220$  bzw. 276 nm,  $\beta\text{-2} = 218$  bzw. 272 nm;  $c = 14 \text{ g L}^{-1}$  in  $\text{Cy}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1:1$ ) nur unwesentlich in der Form, und ein gemittelte Graph erlaubte außer über den Extinktionskoeffizient keine Differenzierung.<sup>[129]</sup>

Das Rohgemisch der Kondensationsreaktion von D-Glucose (**1**) mit Acetylaceton (**N1**) und  $\text{NaHCO}_3$  in Wasser bei  $80^\circ\text{C}$  (Abb. 1) nach 6 h enthielt allerdings lediglich die zwei Komponenten  $\alpha/\beta\text{-34}$  (99%,  $\alpha/\beta = 1:10$ ). Die spektroskopisch bestimmte Zusammensetzung konnte durch die isolierten Ausbeuten nach Säulenchromatographie an  $\beta\text{-34}$  (76%) und entsprechendem  $\alpha\text{-34}$  (5%) verifiziert werden. Die Verbindungen wurden eindeutig mittels zweidimensional korrelierten  $^1\text{H}/^1\text{H}$ -gsCOSY- und  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -HMQC-Experimenten charakterisiert. Bei längeren Reaktionszeiten (24 h) erschien in der DC-Kontrolle eine unpolarere, neue UV-aktive Substanz, die chromatographisch separiert und als Furan **36** (2%) bestimmt wurde. Eine schnelle Bildung des Furans **36** konnte Säureeinwirkung auf ein Gemisch von  $\alpha/\beta\text{-34}$  (z.B. Dowex<sup>®</sup> 50 WX8,  $\text{H}^+$ -Form) in 2-Propanol erreicht werden. Durch weitere Dehydratisierung von **36** entstand in dem Reaktionsgemisch das cyclische Tetrahydrofuran **37** (<1%) in sehr geringer isolierter Ausbeute. Die Halbacetalformen **35**, bei denen es sich überwiegend um die  $\alpha$ -Verbindung handelte, konnten bei zu sauer anstatt neutral aufgearbeiteten Ansätzen spektroskopisch in dem Reaktionsgemisch neben  $\alpha/\beta\text{-34}$  beobachtet werden ( $\alpha\text{-35}$ :  $\delta_{\text{H}} = 2.42$  (dd, 1H, 3- $\text{H}_a$ ), 2.04 (dd, 1H, 3- $\text{H}_b$ ), 1.55 (s, 3H, 1-H)

ppm;  $J_{4,5} = 4.8$  Hz und  $\delta_{\text{C}} = 105.4$  (C-2 ppm). Bei der Verseifung von **16** (Abb. 13) konnte auch die  $\beta$ -Form identifiziert werden.

Mit den soweit bekannten Daten ergab sich ein detailliertes Bild des Reaktionsverlaufs mit nur noch drei offenen Fragen:

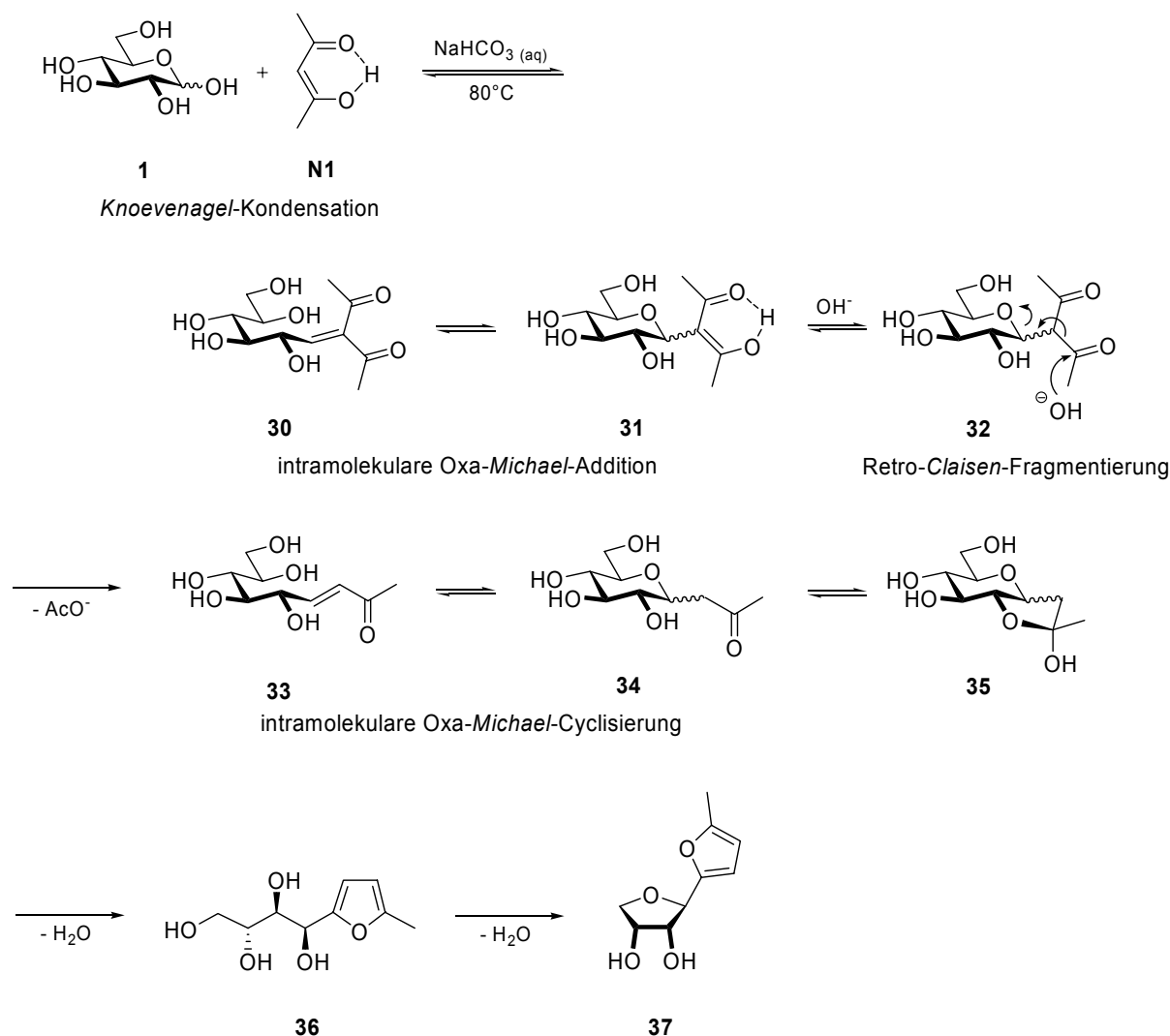


Abb. 10. Mechanismus der C-Glycosidsynthese

- ① Wird die Gleichgewichtssituation erst durch die *Retro-Claisen*-Fragmentierung irreversibel auf die Produktseite verschoben?
- ② Welche Konsequenzen ergeben sich aus einem vorgelagerten Gleichgewicht der *Knoevenagel*-Kondensation für die präparative Synthese?
- ③ Zu welchem Zeitpunkt bzw. bei welchem Schritt wird die Stereokonfiguration in dem Reaktionsverlauf determiniert?

Zur Beantwortung der ersten beiden Schlüsselfragen ist die aus der Fülle von getesteten Zuckern und Nucleophilen (siehe III.1.4.1 + III.1.4.2) besonders aufschlussreiche Reaktionssequenz von 2-Desoxy-D-glucose (**38**) mit 1,3-Cyclopentandion (**N6**) im Folgenden näher beleuchtet.

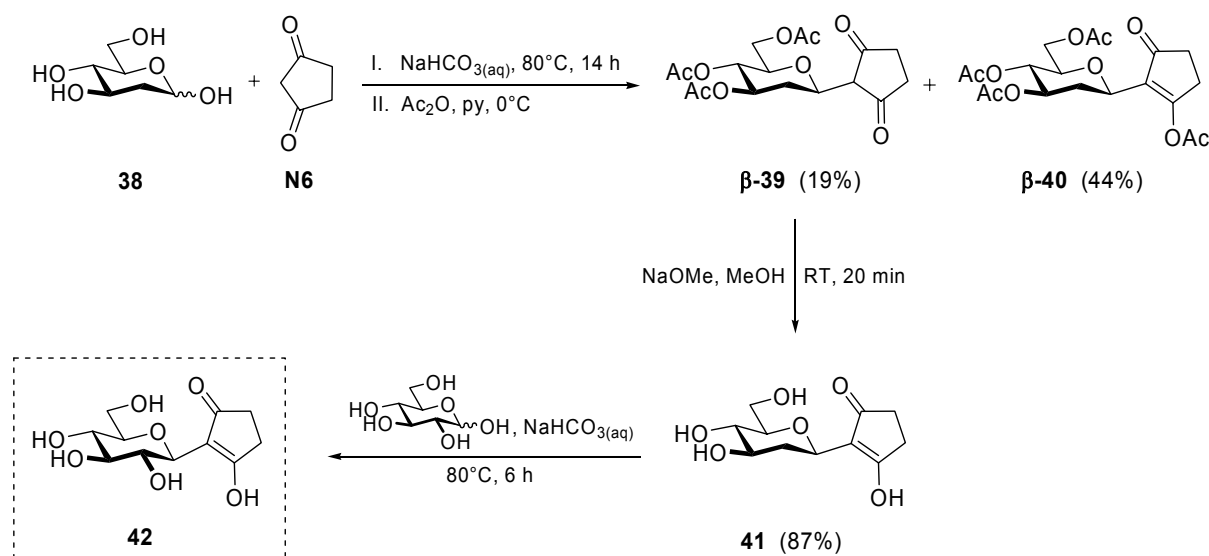


Abb. 11. Beweisführung zum vorgelagerten Gleichgewicht

In der Tat waren bei den Umsetzungen von D-Glucose (**1**) mit 2,4-Pentandion (**N1**) oder 1,3-Cyclopentandion keine wesentlichen Unterschiede in Stereoselektivität, Produktverteilung (DC-Kontrolle) und Reaktionsgeschwindigkeit im Vergleich zu Umsetzungen von 2-Desoxy-D-glucose (**38**) mit den gleichen Nucleophilen zu erkennen waren. Die bereits andiskutierte (S. 25) Rolle der 2-OH-Gruppe beschränkte sich also im Reaktionsverlauf nur auf die anschließende Furanbildung und wirkte sich nicht im Sinne eines Nachbargruppeneffekts unterstützend auf die Retro-Claisen-Fragmentierung aus. Das Aldolkondensationsprodukt wird nach *exo-trig*-cyclisierenden O-Michael-Addition durch den nucleophilen Angriff eines Hydroxidions an einem Carbonylkohlenstoff des 3-substituierten Acetylacetons einer Säurespaltung unterworfen.

Bei beiden Reaktionen der jeweiligen Zucker mit Cyclopentandion (**N6**) konnten nach Peracetylierung außergewöhnliche,  $\beta$ -konfigurierte Produkte ohne eine mögliche irreversible Retro-Claisen-artige 5-Ringöffnung chromatographisch isoliert werden. Den Addukten  $\beta$ -**39** (19%) und  $\beta$ -**40** (44%) der Kondensation von 2-Desoxy-D-glucose (**38**) mit Cyclopentandion fehlte die Möglichkeit einer Furanbildung über eine 2-OH-Gruppe und somit ergab sich keine Gleichgewichtsverlagerung auch bei längeren Reaktionszeiten.

Im Falle eines postulierten vorgelagerten Gleichgewichts sollte es daher möglich sein, mit einem Überschuss an D-Glucose (**1**) als besseres Elektrophil im Vergleich zu **38** unter den üblichen Reaktionsbedingungen eine Übertragung des Nucleophils aus dem freien Desoxyzuckeraddukt (**41**, 0.12 mmol) auf die korrespondierende Hexose, oder zumindest eine Abspaltung des Nucleophils zu beobachten (2 Äquivalente D-Glucose, 1.2 Äquivalente NaHCO<sub>3</sub>, 80°C, 6 h, NMR-spektroskopische Rohproduktanalyse). Mit den bekannten NMR-Daten der entsprechenden peracetylierten Verbindung von 2-(β-D-Glucopyranosyl)-1,3-cyclopentandion (**42**) konnte der Beweis erbracht werden (<sup>13</sup>C-NMR: δ = 195.1, 194.3 (C-1, C-3), 112.7 (C-2), 30.7, 30.5 (C-4, C-5) ppm). Die geringen Unterschiede z.B. beim Vergleich der acetylierten Verbindungen α/β-**2** mit den freien Zuckerkomponenten α/β-**34** legitimierte gerade in Bezug auf die 2-substituierte Cyclopentandion-Struktur die Zuordnung der entsprechenden, zu erwartenden NMR-Daten von **42**.

Neben den entscheidenden <sup>13</sup>C-NMR Signalen von **41** waren die der Ketoform von 1,3-Cyclopentandion (δ<sub>C</sub> = 206.6 (C-1, C-3), 58.0 (C-2), 36.6 (C-4, C-5) ppm) – und vermutlich auch der Enolform (Werte in Klammer) – sowie weitere Signale (δ<sub>C</sub> = (201.5, 201.0,) 197.9, 197.7, (31.6,) 30.7-30.5 ppm) identifizierbar, die dem Addukt **42** zuzuordnen waren (**41**: δ = 200.9 (C-1, C-3), 115.6 (C-2), 30.8 (C-4, C-5) ppm). Die anhand der <sup>1</sup>H-NMR-Intensitäten erkennbar höhere Konzentration an 1,3-Cyclopentandion gegenüber jedem der Kondensationsaddukte (1,3-Cyclopentandion/**41/42** ≈ 7:4:3) zeigte eine auf die Eduktseite von Zucker und Nucleophil verschobene Gleichgewichtslage an. Bereits die schlechten Ausbeuten bei der Synthese von **41** über die peracetylierte Verbindung β-**39** und möglicherweise auch das Resultat der anschließenden *Zemplén*-Verseifung wiesen entscheidend auf den Einfluss des Gleichgewichts der *Knoevenagel*-Reaktion hin, das sicher generell von den Eigenschaften der Zuckerkomponenten und der Nucleophile mitbestimmt wird (III.1.4.1).

Erklärungsversuche zur α/β-Selektivität des Glycopyranosylpropanons **2** stützen sich auf die von *Allevi* beschriebene α- zu β-Isomerisierung (Abb. 2: **7** → **8**), die während 2 h mit methanolischem Kaliumhydroxid in 80% Ausbeute und einem Diastereomerenüberschuß von 88% erfolgen kann.<sup>[110]</sup> Dabei bewirkt die geringe Destabilisierung des Pyranoserings durch die elektronenschiebenden, basenstabilen Benzylschutzgruppen während längerer basischer Einwirkung eine Bildung der *bis dato* nur postulierten offenkettigen Form, aus der durch eine *Oxa-Michael*-Reaktion das thermodynamisch stabilere β-Isomer erhalten wird. Die *Baldwin*-

Regeln,<sup>[130]</sup> die 5- und 6-*exo*-trig-Cyclisierungen favorisieren,<sup>‡</sup> diskutieren nur die Arten der Ringschlussmöglichkeiten (6- und 7-*endo*-trig Ringformulierungen sind allerdings auch erlaubt) und nucleophile Additionsmuster. Die Regeln erlauben aber keine Vorhersage der Stereopräferenz bei einem intramolekularen Angriff an die beiden diastereotopen Flächen des *Michael*-Systems. Die Diastereoselektivität ist im Prinzip unabhängig von der Konfiguration der Doppelbindung, jedoch abhängig von der Topozität der Halbräume.

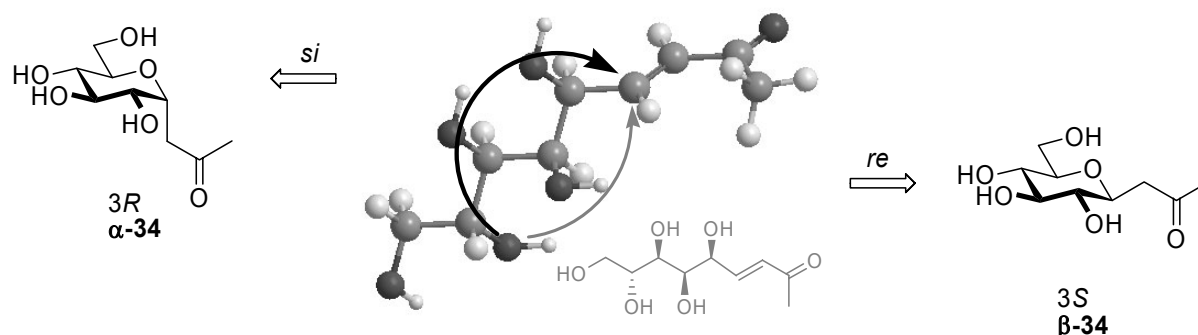


Abb. 12. 6-*exo*-trig Cyclisierungsmöglichkeiten aus der offenkettigen Struktur

Eine stereochemische Steuerung der chiralen Induktion durch die polyhydroxylierte Seitenkette ist theoretisch denkbar. Ein signifikanter Unterschied zwischen dem Angriff von der *si*- (oben) im Vergleich zu der *re*-Seite (unten) der durch das Chalcon aufgespannten Ebene ist allerdings nicht überzeugend ersichtlich. Auf dem Weg zu zwei Diastereomeren mit unterschiedlichen Bildungsenthalpien, die direkt oder über die gezeigte offenkettige Form im Gleichgewicht stehen, können allgemein sowohl kinetische als auch thermodynamische Faktoren die Stereoselektivität beeinflussen.

Prinzipiell bestand die Möglichkeit, dass die Produktkonfiguration bereits vor der Retro-*Claisen*-Fragmentierung festgelegt wird. Dagegen sprach – neben dem Beweis einer olefinischen Struktur **43** aus der Reaktion von *N*-Acetyl-D-glucosamin – die Tatsache, dass zu keinem frühen Zeitpunkt der Reaktion offenkettige oder unfragmentierte Intermediate entdeckt wurden. Dies bedingte eine insgesamt schnelle Sequenz von Addition-Eliminierung-Cyclisierung und damit wahrscheinlich die Determinierung der Stereochemie im letzten Schritt. Nicht nur ein Austausch einer Hydroxylfunktionalität gegen einen weniger

<sup>‡</sup> Erklärung zu den Bezeichnungen der *Baldwin*-Regeln:

Zahl = Anzahl der Ringatome; *exo* = umgelagertes  $e^-$ -Paar ist außerhalb des Rings; trig = trigonales  $sp^2$ -Zentrum

elektronegativen N-Substituenten konnte die Isolierung des Enons **43** (Abb. 13) bewirken, sondern auch Änderungen des Lösungsmittels (Pyridin mit wenig Wasser) ermöglichten durch Gleichgewichtsverschiebung oder kinetische Bevorzugung während der Acetylierung ein Abfangen solch einer Form (**16**). Laut Literaturangaben kommt es bei  $\beta$ -keto-funktionalisierten C-Glycosiden durch Dimethylborbromid zur Tetrahydropyran-Ringöffnung und in Gegenwart von Acetylbromid zur Isolierung olefinischer Strukturen.<sup>[131]</sup> Nach einem Mechanismus von *Guindon*<sup>[132]</sup> (Abb. 13) unterläuft das Oxonium-Salz über *Lewis*-Säure-Stabilisierung des Ringsauerstoffs eine  $\beta$ -Eliminierung der durch elektronenziehende Substituenten acideren  $\beta$ -C-H-Bindung.

Beim Versuch der Verseifung von **16** unter *Zemplén*-Bedingungen wurden in der Tat ausschließlich die durch spontane Cyclisierung und Isomerisierung resultierenden Produkte **34** und **35** gefunden, was die Möglichkeit eines Gleichgewichts nach der *Retro-Claisen*-Fragmentierung eindeutig bewies.

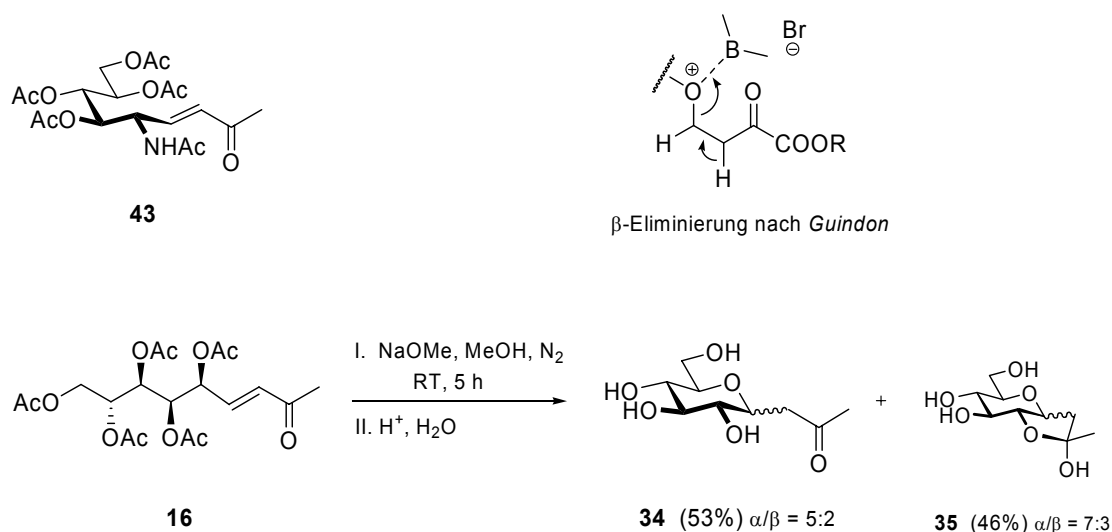


Abb. 13. Isolierte olefinische Strukturen und deren *Zemplén*-Verseifung

Obwohl laut DC-Kontrolle nach 5 h bei Raumtemperatur keine auch nur partiell acetylierte Verbindung mehr detektierbar war, und in diesem basischen Reaktionsmilieu eine Cyclisierung der offenkettigen Form beschleunigt wird, zeigte die Produktzusammensetzung mit einem  $\alpha/\beta$ -Verhältnis von 5:2 des freien Zuckers **34** (53%) – NMR-spektroskopisch aus dem Rohgemisch analysiert – keine Gleichgewichtseinstellung. Die intramolekularen Halbacetalformen **35** (46%) waren vermutlich ein Resultat der sauren Probenaufarbeitung.

---

*Fazit:*

In leicht alkalischem, wässrigem Milieu kondensieren freie Zucker mit *CH*-aciden Nucleophilen mechanistisch nach einem typischen *Knoevenagel*-Schema. Gefolgt von einem *exo-trig* Ringschluss und einer unerwarteten Tandem-Retro-*Claisen*-Fragmentierung bilden sich schnell durch intramolekulare Oxa-*Michael*-Addition monoketonische C-Glycoside unter thermodynamischer Kontrolle. Die Dominanz des  $\beta$ -Stereoisomers im Fall der D-Glucose ist sowohl ein Resultat des Verlustes des anomeren Effektes als auch der sterischen Präferenz der Acetonseitenkette zur equatorialen Position.

Nach dieser Reaktionssequenz können die C-Glycoside langsam zu neuartigen 2,5-disubstituierten Methylfuranen dehydratisieren.

---



### 1.3 Industrielle Konzeptionierung

Die Bedeutung einer Reaktion wächst mit den Chancen der Realisierung einer Durchführung unter technischen Bedingungen. Deshalb war ein »scale up«-Versuch im Technikumsmaßstab mit 40 mol D-Glucose (**1**) und Acetylaceton (**N1**) getestet worden. Nach Acetylierung ( $\text{Ac}_2\text{O}/\text{NaAc}$ ) eines Drittels des Produktgemisches konnten unter den üblichen Aufarbeitungsbedingungen jedoch nur geringe Mengen an  **$\beta$ -2** (250 g, 5%) rein erhalten werden.<sup>[104]</sup> Die Umsetzung mit Pyridin und Acetanhydrid bei 0°C gestaltete sich erfolgreicher, trotz anfänglicher Schwierigkeiten<sup>[133]</sup> wegen der geringen Löslichkeit des Produktgemisches in Pyridin. Durch fraktionierte Kristallisation aus MTBE konnte zunächst  **$\beta$ -2** angereichert werden, und aus einem  $\alpha/\beta$ -Gemisch (~1:1) des D-Glucopyranosylpropanes **2** ergab die erneute Kristallisation aus Methanol bei Raumtemperatur kleinere Mengen (~20% Ausbeute) an reinem  $\alpha$ -Isomer.

Der separate Zugang zu beiden Epimeren motivierte zwar, löste das Problem mit dem beobachteten komplexen Produktgemisch aber noch nicht. Die ökonomischen Reaktionsbedingungen und die Möglichkeit einer Produktisolierung durch Kristallisation (35% Ausbeute an  $\beta$ -Isomer bei einem 0.4 mol Ansatz) bestachen bei dieser Synthese von D-Glycopyranosylacetonen vor dem Hintergrund der bisher üblichen, umständlichen C-Glycosid-Synthesen (I.2.1). Untersuchungen zur Optimierung der Selektivität durch Einflussnahme auf Parameter wie pH-Wert, Acylierungsmethode bei verschiedenen Reaktionstemperaturen bzw. -zeiten und Wärmetönung beim Zudosieren von Acetylaceton wiesen Reste des Solvens Wasser, die insbesondere im Technikumsmaßstab schwer zu entfernen waren, als Hauptursache der schlechten Kristallisationsneigung bei Ansätzen im kg-Maßstab aus. Das dadurch beim Peracetylieren erzeugte leicht saure Milieu und die höhere Reaktionstemperatur förderten bekanntermaßen die Bildung des Furans **9**,<sup>[113]</sup> und zusätzlich setzten die polare Essigsäure als Hydrolyseprodukt sowie die furanoiden Nebenprodukte die Kristallisationsneigung des Hauptproduktes erheblich herab.

Die Verwendung von  $\text{H}_2\text{O}$ -Schleppmitteln (Toluol für Pyridin und Ethanol für Essigsäure) bei der Aufarbeitung des Technikumsansatzes oder der Zusatz von Trimethylorthoformiat verbesserten im Labormaßstab deutlich die Kristallisationsneigung des erhaltenen Produktgemisches, das nachweislich auch noch nicht umgesetzte peracetylierte D-Glucose

( $\alpha/\beta = 5:7$ ) enthielt. Aus dem Sirup des so vorbehandelten, acetylierten Technikumansatzes (10 g) konnten schließlich 3.5 g an **2** ( $\sim 35\%$ ,  $\alpha/\beta = 1:5$ ) durch Kristallisation aus Ethanol (50 mL) erhalten werden.

Eine Verbesserung der Aufarbeitungssituation wäre mit einer raschen und selektiven Kristallisation des Produkts direkt aus dem Reaktionsansatz gegeben. Bekanntermaßen besitzen Benzoate und Pivaloate von Aldohexosen eine hohe Kristallisationsneigung. Daher wurden ausgehend von der diastereomerenreinen entschützten  $\beta$ -Verbindung  **$\beta$ -34** mehrere Pilotversuche unternommen, um ein Derivat zu finden, das höhere Ausbeuten bei der direkten Kristallisation aus dem Produktgemisch ermöglicht. Das Benzoat **46** (BzCl, DMAP<sub>[kat.]</sub>, py/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 4 d, RT) benötigte lange Reaktionszeiten bis zum vollständigen Umsatz und zudem einen höheren Aufwand zur Abtrennung des durch Wasserspuren verursachten Nebenprodukts Benzoesäure. Die Pivaloate **47-49** dagegen zeichneten sich zusätzlich durch uneinheitliche Produktbildung wegen des höheren sterischen Anspruchs und durch Zunahme von Zersetzungsprodukten bei längeren Reaktionszeiten aus.<sup>[113]</sup> Beide Derivatisierungsoptionen boten demnach keine ernsthafte Alternative zur Peracetylierung.

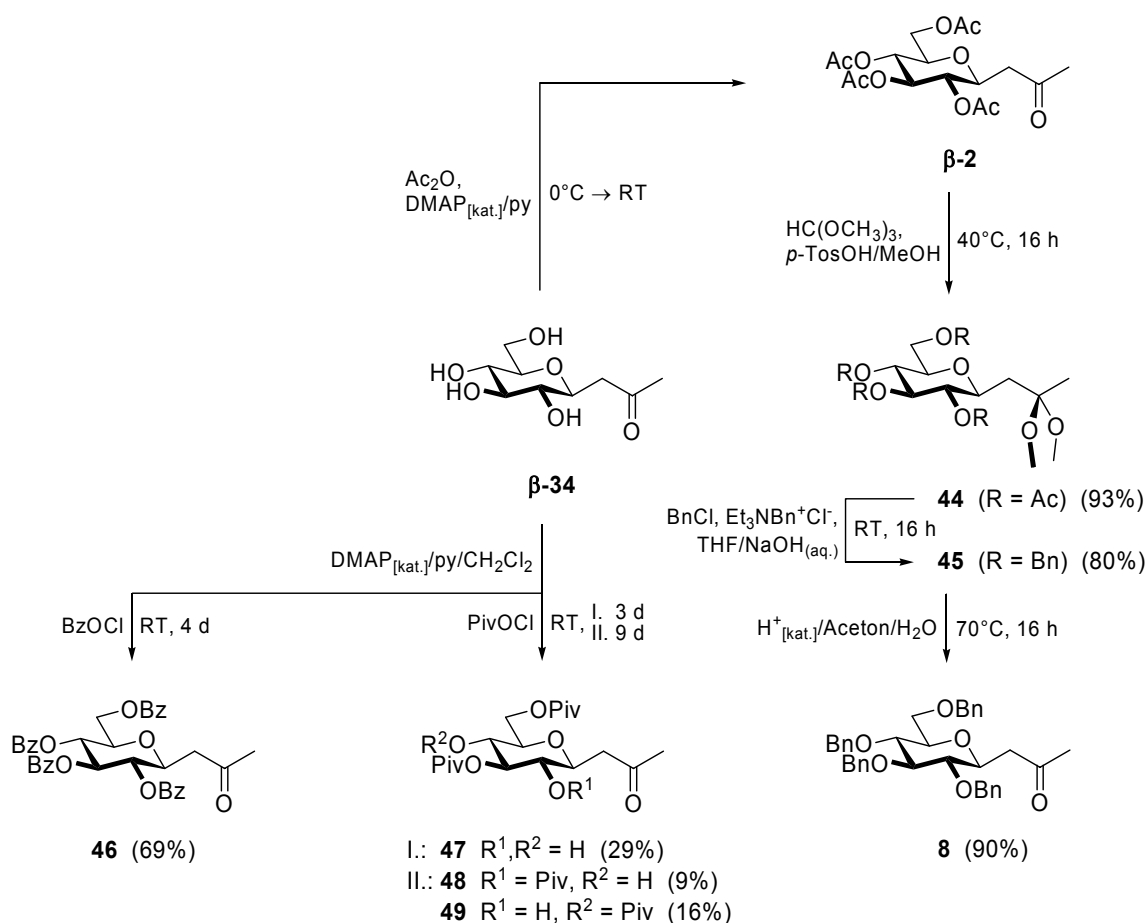


Abb. 14. Schutzgruppenvariation zur besseren Kristallbildung

Die Syntheseroute zur benzylgeschützten Verbindung **8**, die mittlerweile sehr gut ausgearbeitet ist und ein Produkt mit erhöhter Stabilität unter basischen Reaktionsbedingungen liefert, verläuft über den Umweg von Dimethylacetalen (**44**, **45**), um Retro-*Michael*-Reaktionen und dadurch begünstigte Nebenproduktbildung zu vermeiden. Für den Labormaßstab stellte dieser Weg eine konkurrenzfähige Alternative zur konventionellen Synthese (III.1.1 Abb. 2) dar, hat aber den Nachteil der Atom-unökonomischen und nicht recyclingfähigen Benzylgruppe. Eine direkte Umsetzung von Acetylaceton mit 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl-D-glucose in Wasser mit Ethanol als Cosolvenz oder Dioxan scheiterte an der kinetisch gehinderten Ringöffnung des Zuckers.

Eine basenkatalysierte, vollständige Epimerisierung der ungeschützten Verbindung aus dem Reaktionsgemisch zum  $\beta$ -Isomer gelang nicht.<sup>[104]</sup>

Den Durchbruch brachte der Einsatz von 4,6-*O*-Benzyliden-D-glucose (**50**,  $\alpha/\beta = 4:3$ , V.3) mit allen wichtigen Vorraussetzungen: weitgehend wasserlösliches Edukt,  $\beta$ -dirigierend, gut kristallisierbar. Der zusätzliche Syntheseaufwand war bei einer Ausbeute von 72% akzeptabel.<sup>[134]</sup> Die Ausbeuten bei der Umsetzung mit Acetylaceton waren trotz erschwelter Ringöffnung und dadurch mit leicht verlängerten Reaktionszeiten dagegen sehr gut (97%), die Selektivität war durch die eingeschränkte konformationelle Mobilität praktisch vollständig zugunsten der  $\beta$ -Verbindung  $\beta$ -**51** ( $\alpha$ -Isomer nicht nachweisbar) verschoben und die sofortige Kristallbildung (31%) beim Abkühlen überzeugend. Bei fast quantitativem Umsatz resultierte nach Evaporieren des Lösungsmittels im Vakuum eine kristallisierende Schmelze, die ohne Einbussen auch direkt zu weiteren Reaktionen genutzt werden konnte. Zu den Vorteilen dieser  $\beta$ -C-Glucosidsynthese wie die erhöhte Gesamtausbeute und eine industriell praktikablen Realisierung zählen auch die bereits eingeführte regioselektive Schutzgruppe und deren leichte säurekatalytische Abspaltung im Vergleich zur Acetylschutzgruppe.

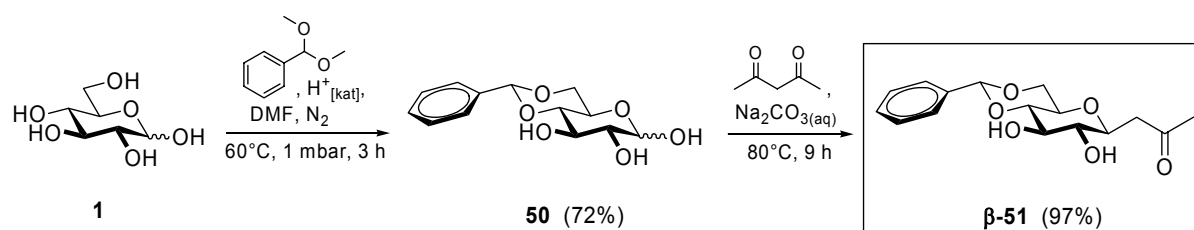


Abb. 15.  $\beta$ -Selektivität der 4,6-Benzyliden-D-glucose (**50**)

## 1.4 Generalisierung

### 1.4.1 Variationsbreite des Nucleophils

Die Reaktivität von D-Glucose wurde gegenüber verschiedenen *CH*-aciden Nucleophilen **N1**-**N16** (Abb. 16), anfangs vorrangig  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen, unter analogen Kondensationsbedingungen (pH-Wert  $\approx 8$ ) untersucht. In einigen Fällen entstanden komplexe Produktgemische, einschließlich Zersetzungs- oder Nebenprodukte aus beiden der Edukte. Es war entscheidend für eine praktikable Aufarbeitung und mögliche Analyse, einen Kompromiss zwischen hoher Produktkonzentration – mit besonderem Augenmerk auf pyranoide/furanoide, fragmentierte Strukturen – und der Menge an Neben- und Folgeprodukten (DC-Kontrolle) zu finden, sowie den optimalen Zeitpunkt für den Reaktionsabbruch eventuell bereits vor vollständigem Umsatz zu wählen.

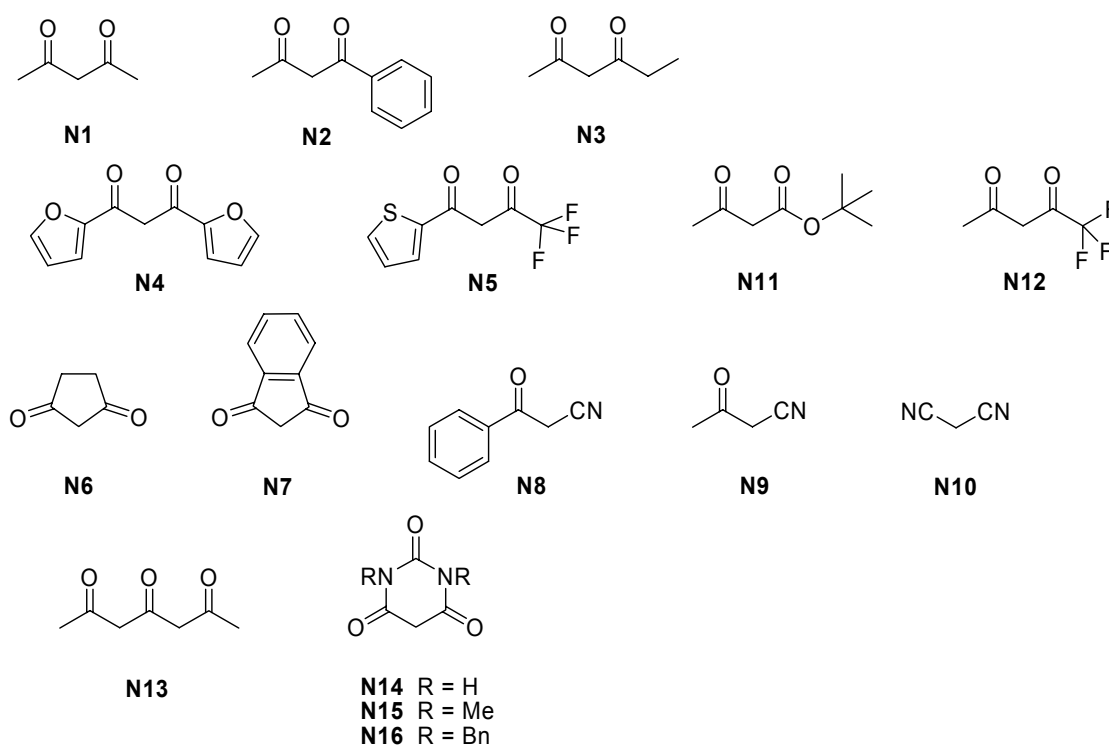


Abb. 16. Auflistung der erfolgreich eingesetzten *CH*-aciden Nucleophile

Bei unvollständigem Umsatz (**N4**-**N9**) wurden meist nur geringe Ausbeuten isoliert, da eine Chromatographie an Kieselgel und/oder Peracetylierung der Reaktionsgemische zur Charakterisierung und Isolierung herangezogen werden musste. Produktzusammensetzungen

wurden vor der extraktiven Aufarbeitung des Rohgemisches (EtOAc oder CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) bestimmt, um die unverfälschten, relativen Verhältnisse und  $\alpha/\beta$ -Stereoselektivitäten anhand von Rohprodukt-<sup>1</sup>H-NMR-Spektren zu erhalten.

Die für die Kondensationsreaktion geeigneten Nucleophile sind in der Matrixdarstellung (Abb. 17) schematisch zusammengefasst. *CH*-Acide Nucleophile (**N1-N5**, **N8**, **N11-N13**), bei denen die Möglichkeit einer Fragmentierung mit z.B. Essigsäure, Benzoesäure oder Propionsäure als Spaltprodukten besteht, reagierten analog der bisher analysierten Sequenz. Cyclische 1,3-Diketone (**N6**, **N7**) zeigten keine Ringöffnung, und Nitrilverbindungen (**N9**, **N10**) bildeten gar exklusiv Furanstrukturen ohne Abspaltung einer Komponente.

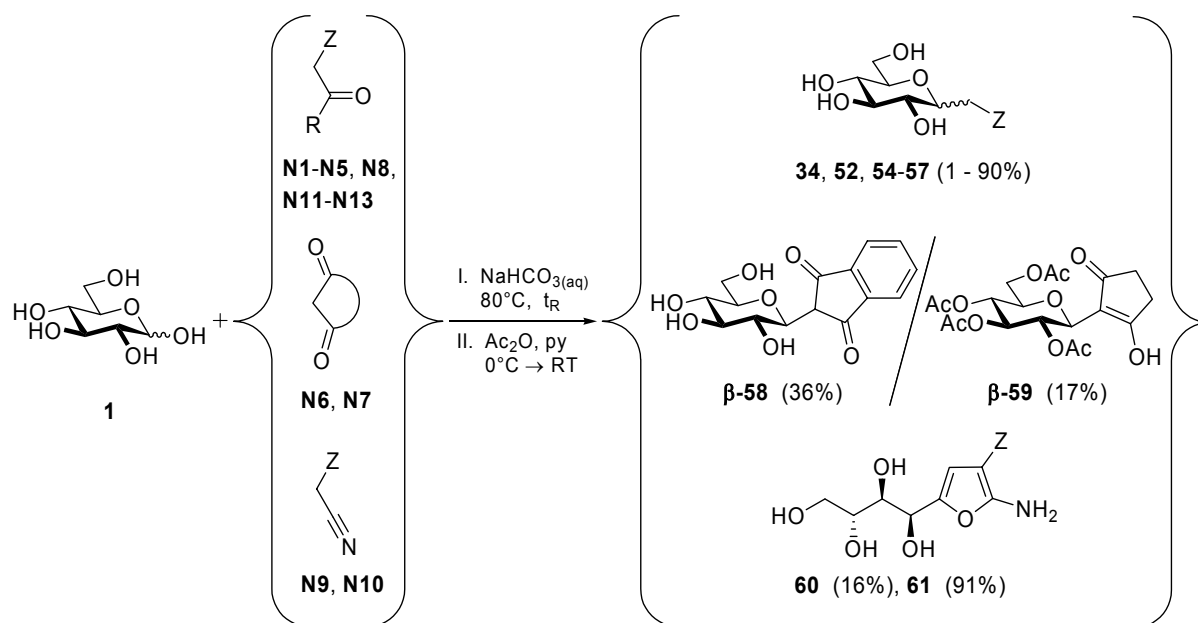


Abb. 17. Matrixdarstellung der erfolgreich umgesetzten Nucleophile

Andererseits wurden mit dem unsymmetrischen 1,1,1-Trifluoracetylaceton (**N12**) nach 16 h trotz höherer *CH*-Acidiät im Vergleich zu Acetylaceton nur Spuren an  $\beta$ -C-Glucopyranosylpropanon ( $\beta$ -**34**) gebildet. Diese Selektivität spiegelte somit die höhere Elektrophilie der Trifluoracetyl- gegenüber der Acetylgruppe bei der *Claisen*-Spaltung wieder. Um die Hydrolyselabilität von Estern im Alkalischen weitestgehend zu umgehen, wurden mit Acetessigsäure-*tert*-butylester (**N11**) ein hydrolytisch stabilerer Ester verwendet, der sich aber nach 24 h bei einer Temperatur von 80°C plausibler Weise vollständig zersetzte und trotzdem detektierbare Spuren an  $\beta$ -**34** erzeugte. Auf Umsetzungen mit Barbitursäurederivaten **N14-N16** wird in Kapitel III.3.5 näher eingegangen.

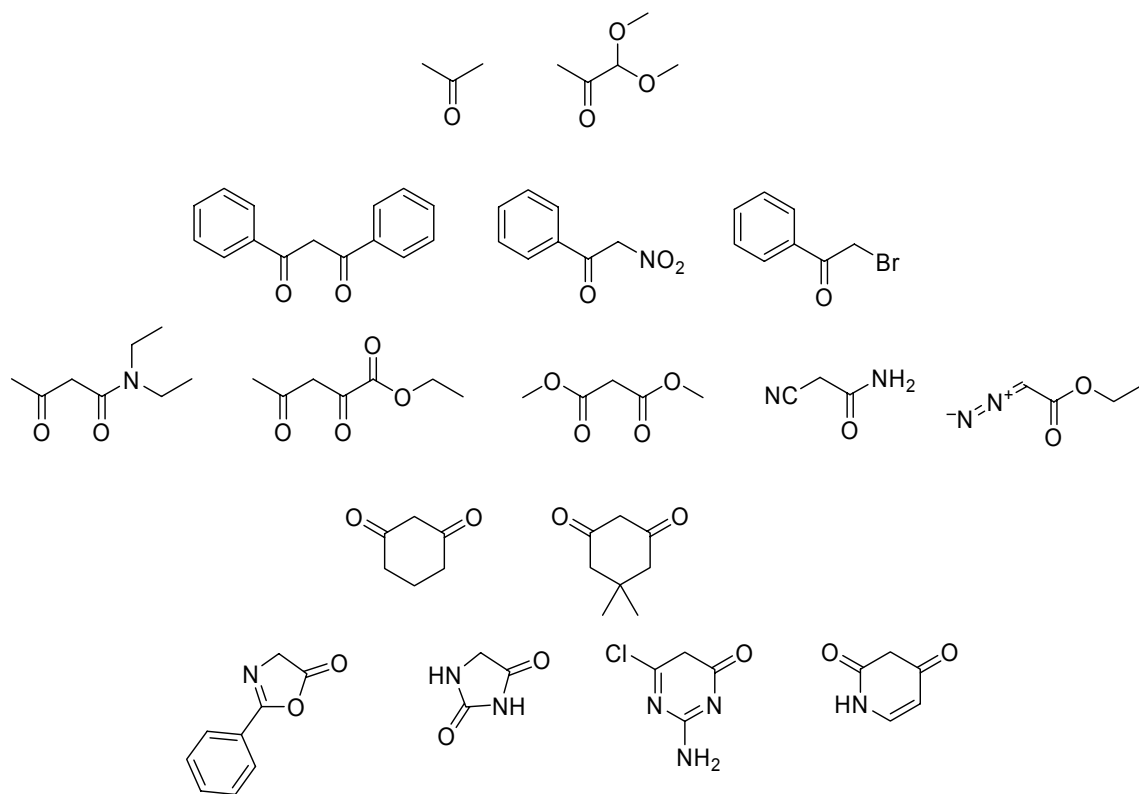


Abb. 18. Weitere nicht erfolgreich verwendete Nucleophile

Die Auflistung (Abb. 18) zeigt weiterhin eingesetzte mehr oder minder *CH*-acide Verbindungen, die aus verschiedenen allgemeinen (oder auch speziellen) Gründen keinen Umsatz zeigten bzw. kein Kondensationsaddukt mit D-Glucose bildeten. Mögliche Ursachen liegen bei den aliphatischen Verbindungen wie Aceton und 1,1-Dimethoxypropan-2-on in der *geringen Acidität*, wobei letztere zusätzlich hydrolyselabil ist. Bei den Aromaten tragenden Edukten wie Dibenzoylmethan,  $\omega$ -Nitroacetophenon (ergab ein komplexes Reaktionsgemisch) und dem wenig aciden  $\omega$ -Bromacetophenon verhinderte vor allem deren *Wasserunlöslichkeit* selbst in ethanolischer Lösung ( $w = 50\%$ ) die Isolierung eines Kondensationsprodukts mit D-Glucose (**1**).

Bei den Malonsäureestern und -amiden (Acetessigsäurediethylamid, Malonsäuredimethylester) zeigte sich die *Hydrolyse-Instabilität* und bei Acetbrenztraubensäureethylester und Diazoessigsäureethylester die *Zersetzung* unter diesen alkalischen Bedingungen als ausschlaggebendes Kriterium für das Scheitern einer Kondensationsreaktion. *Selbstkondensation* spielte bei allen diesen Edukten und besonders bei Cyanessigsäureamid (mit geringer *CH*-Acidität in wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung) läuft der gewünschten Reaktion möglicherweise den Rang ab.

Bei den cyclischen Verbindungen wie 1,3-Cyclohexandion und Dimedon dagegen gab es nicht immer einen offensichtlichen Grund wie eine *schwache CH-Acidität*, die für 2-Phenyl-

oxazol-5(4*H*)-on, Hydantoin, 2-Amino-4-hydroxy-6-chlorpyrimidin und 2,4-Dihydroxypyridin zutreffend ist, doch konnte im Laufe meiner Studien eine Erklärung dazu entwickelt werden.

Im Vergleich der erfolgreichen gegenüber den nicht kondensierenden Nucleophilen (siehe Tabelle 1) scheint trotz allem die *CH*-Acidität nicht das alleine ausschlaggebende Kriterium zu sein. Säurestärke ist die Tendenz zur Dissoziation unter Bildung von Protonen und der korrespondierenden Base, doch ist vielmehr die Geschwindigkeit der anschließenden Reaktion des Nucleophils mit dem elektrophilen Zuckerakzeptor wichtiger (vgl. III.1.2). In diesem Fall wäre also die Nucleophilie des Donors entscheidend, eine kinetische Größe, die Basizität, Polarisierbarkeit nach dem HSAB-Prinzip von *Pearson*<sup>[135]</sup> und die Solvatationsenergie im Lösungsmittel berücksichtigt.

Durch eine photometrisch bestimmte Reaktionskinetik von Carbanionen an Benzhydryliumionen in Wasser konnten erstmals über die *Ritchie*-Beziehung<sup>[136]</sup>  $N_+$ -Parameter bestimmt werden, die einen Vergleich stabilisierter Carbanionen wie z.B. Malonate, Acetoacetate mit *n*-Nucleophilen wie Aminen, Aziden oder Hydroxiden erlauben. In generalisierter Form ermöglicht diese Beziehung eine Einordnung aller *n*-,  $\pi$ - und  $\sigma$ -Nucleophile über den bestimmten  $N_+$ -Reaktivitätsparameter unabhängig vom Lösungsmittel (Abb. 19).<sup>[137]</sup> Obwohl die Reaktivität von Acyl- oder Ester-substituierten Carbanionen in Wasser ungefähr um den Faktor 3 geringer ist als in Dimethylsulfoxid, verdeutlicht die Korrelation zwischen der nucleophilen Reaktivität und den  $pK_s$ -Werten, dass das Malonsäuredinitrilanion stärker nucleophil ist, als auf der Basis des  $pK_s$ -Wertes vermutet.

Die Gegenüberstellung dieser Ergebnisse mit den sinngemäß ergänzten Anionen veranschaulicht und erklärt die Trägheit gegen eine Kondensation ( $N_+ < 6$ ), den Bereich der akzeptierten Nucleophile ( $N_+ = 6 - 9$ ) und die Abweichungen ( $N_+ > 9$ ) bei den Nitrilverbindungen mit schneller Furanbildung.

Einige Carbonsäurederivate wie Malonsäuredimethylester sind im Hinblick auf die *Knoevenagel*-Reaktion in ihrer Reaktivität nicht etwa durch mangelnde Nucleophilie, sondern durch ihre Hydrolyselabilität beeinträchtigt.

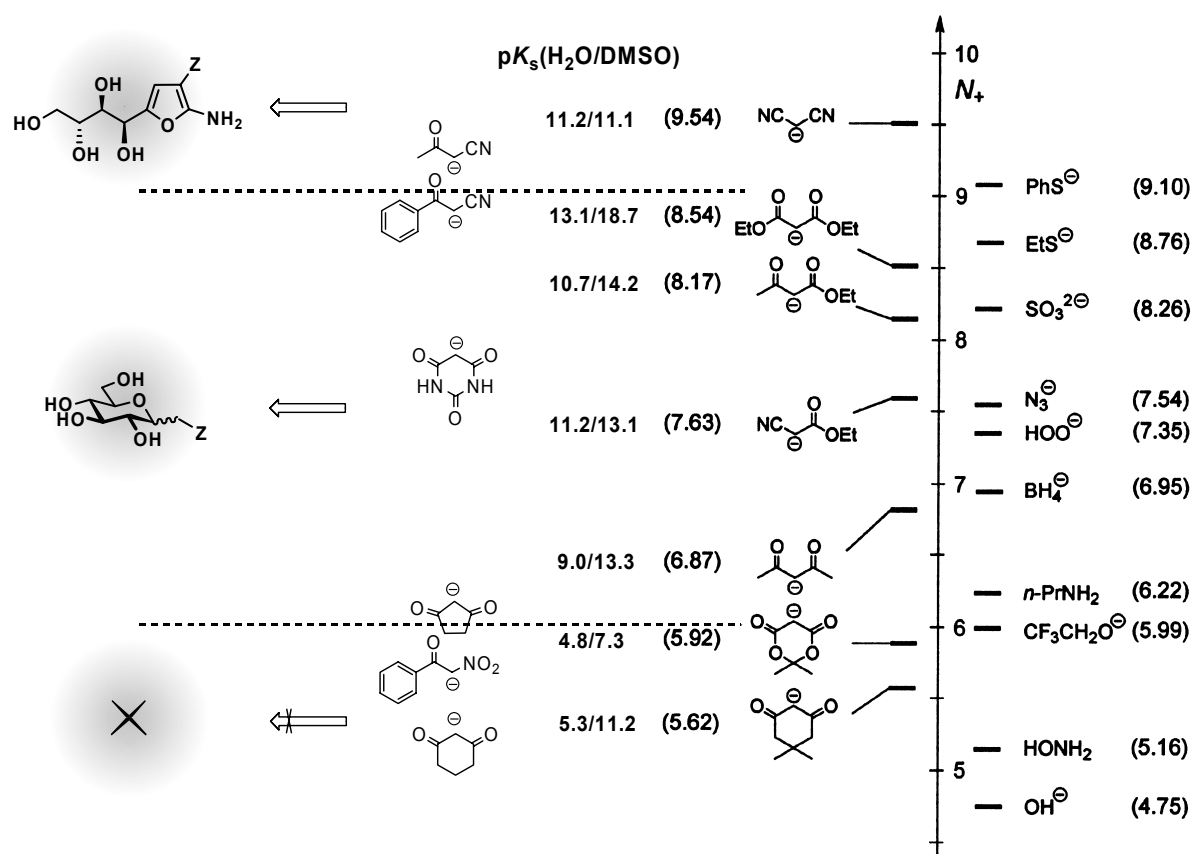
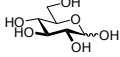
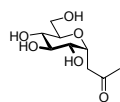
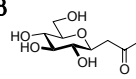
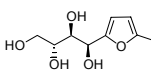
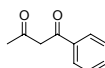

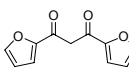
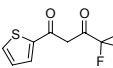

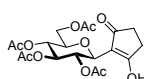

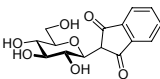
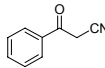
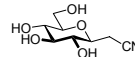

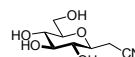

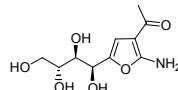


Abb. 19. Kategorisierung der nucleophilen Reaktivität

Die NMR-Analyse des Rohgemisches der *Standardreaktion* von D-Glucose (**1**) mit 2,4-Pentandion (**N1**) und  $\text{NaHCO}_3$  in Wasser ( $80^\circ\text{C}$ ,  $t_R = 6$  h) indiziert, wie bereits erwähnt (III.1.2), das Vorliegen zweier Komponenten  $\alpha$ -**34** und  $\beta$ -**34** in einem  $\alpha/\beta$ -Verhältnis von 1:10 bei einer 99%igen Reaktionselektivität. Nach 24 h ist die Bildung des Furans **36** (2%) erkennbar. Im Wesentlichen identische Resultate wurden bei längeren Reaktionszeiten und -temperaturen (z.B.  $90^\circ\text{C}$ ) erhalten. Dies stehen im deutlichen Kontrast zu einem zwischenzeitlich erschienenen Bericht,<sup>[6]</sup> der eine komplette Isomerisierung der Glucoseaddukte zum  $\beta$ -Diastereomer bei quantitativer Ausbeute, und dies auch für D-Mannose und D-Cellobiose, ohne Detektion etwaiger Furanstrukturen beschreibt. Aus allen bisher präsentierten Daten (z.B. das Gleichgewicht über die offenkettige Verbindung) und noch folgenden Ergebnissen (III.1.4.2) kann eine solche Behauptung nicht nachvollzogen oder erklärt werden.



**Tabelle 1.** *Knoevenagel*-Kondensation von D-Glucose mit *CH*-aciden Nucleophilen (Nu) in Wasser

Zucker	Nu	Produkte <sup>A</sup>				
	<i>t<sub>R</sub></i>	$\alpha/\beta$		$\alpha/\beta$		
D-Glucose (1)						
	<b>N1</b>	<b><math>\alpha</math>-34</b>	<b><math>\beta</math>-34<sup>[27]</sup></b>			<b>x3</b>
	6 h	9%	1:10			—
	24 h	22%	3:10			2%
	<b>N2</b>	<b><math>\alpha</math>-34</b>	<b><math>\beta</math>-34</b>	<b><math>\alpha</math>-52</b>	<b><math>\beta</math>-52</b>	<b>53</b>
	3 h	8%	1:2	16%	7% 1:10	66%
						—
	<b>N3</b>	<b><math>\alpha</math>-34</b>	<b><math>\beta</math>-34</b>	<b><math>\alpha</math>-54</b>	<b><math>\beta</math>-54</b>	
	3 h	13%	5:7	18%	11% 4:13	36%
	<b>N4</b>	<b><math>\alpha</math>-55</b>	<b><math>\beta</math>-55</b>			
	18 h	0.2% <sup>B</sup>	1:26	5% <sup>B</sup>		
	<b>N5</b>	<b><math>\alpha</math>-56</b>	<b><math>\beta</math>-56</b>			
	6 h	1% <sup>B</sup>	1:1	1% <sup>B</sup>		
	<b>N6</b>					
	24 h	<b><math>\beta</math>-59</b>				
						17% <sup>B</sup>
	<b>N7</b>					
	24 h	<b><math>\beta</math>-58</b>				
						36% <sup>B</sup>
	<b>N8</b>					
	6 h	<b><math>\beta</math>-57</b>				
						15% <sup>B</sup>
	<b>N9</b>					
	3 h	<b><math>\beta</math>-57</b>				
						<1%
	<b>N9</b>					
	3 h	<b>60</b>				
						16% <sup>B</sup>

$\text{NC}-\text{CH}_2-\text{CN}$  <b>N10</b> 1 h	  <b>61</b> 91% <sup>B</sup>
--	--

<sup>A</sup> Verhältnisse wurden nach extraktiver Aufarbeitung bestimmt bei teilweise unvollständigem Umsatz; die fettgedruckten, mittig stehenden Werte indizieren die relative Zusammensetzung und  $\alpha/\beta$ -Stereoselektivität basierend auf  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ -NMR-spektroskopischen oder gsNOESY-Analysen des Reaktionsgemisches.

<sup>B</sup> isolierte Ausbeute

Anstatt Acetylaceton reagierte Benzoylaceton (**N2**) genauso glatt zu einem Gemisch aus Glycosylacetonen ( $\alpha/\beta$ -**34**, 32%,  $\alpha/\beta = 1:2$ ) und -acetophenonen ( $\alpha/\beta$ -**52**, 73%,  $\alpha/\beta = 1:10$ ), wobei der Überschuss der aromatischen Komponenten die niedrigere Elektrophilie der Benzoyl- versus der Acetylgruppe im Retro-Claisen-Abspaltungsschritt reflektierte. Bei neutralen (oder leicht sauren) Bedingungen und Raumtemperatur lagerte sich das Gemisch aus Glycosylpyranosylacetophenonen  $\alpha/\beta$ -**52** in Wasser innerhalb von 8 d nahezu vollständig unter Wasserabspaltung in das (1'*S*,2'*R*,3'*R*)-2-Tetrahydroxybutyl-5-phenylfuran (**53**) um.

Über eine praktikable und kostengünstige Synthese, eine Aldoladdition von Aceton an den Propionsäureethylester mit NaH in trockenem Diethylether,<sup>[138]</sup> wurde 2,4-Hexandion (**N3**, 21%, Keto/Enol-Form = 1:4, V.3) hergestellt. Es zeigte bei analoger Tendenz wie **N2** jedoch nicht dessen stärker ausgeprägte Produkt- und Stereoselektivität zu Glycosylacetonen ( $\alpha/\beta$ -**34**, 31%,  $\alpha/\beta = 5:7$ ) und -butan-2-onen ( $\alpha/\beta$ -**54**, 57%,  $\alpha/\beta = 4:13$ ).

Ein besser wasserlösliches symmetrisches Nucleophil als Dibenzoylmethan ist Di-2-furanoylmethan (**N4**). *In situ* hergestelltes Bis(iodozink)methan<sup>[139]</sup> wurde mit 2-Furoylchlorid rasch zu **N4** (32%, Keto/Enol-Form = 1:8, V.3) umgesetzt.<sup>[140]</sup> Nach langsamer Reaktion von D-Glucose mit **N4** konnte das fragmentierte Kondensationsprodukt  $\alpha/\beta$ -**55** (5%,  $\alpha/\beta = 1:26$ ) in geringen Ausbeuten isoliert werden, doch bei so langen Reaktionszeiten (18 h) kann das Nucleophil voraussichtlich Selbstkondensationen oder eigene Claisen-Fragmentierungen eingehen. Die Situation der Kondensation mit 1-(2'-Thenoyl)-3,3,3-trifluoraceton (**N5**) war erneut von der unterschiedlichen Elektrophilie vergleichbar dem unsymmetrischen 1,1,1-Trifluoracetylaceton (**N12**) geprägt und so wurden nur Thiophenderivate  $\alpha/\beta$ -**56** (2%,  $\alpha/\beta = 1:1$ ) nach Abspaltung von Trifluoressigsäure in sehr geringen Ausbeuten chromatographisch separiert.  $\text{F}_3\text{CCOOH}$  wurde eindeutig im NMR-Spektrum des Rohgemischs aufgrund der signifikanten  $^{13}\text{C}$ - $^{19}\text{F}$ -Kopplungsmuster identifiziert. Das Fehlen weiterer Kopplungen schloss ein Trifluoracetonaddukt aus. Bei dieser Umsetzung traten mit längeren Reaktionszeiten

neben der Labilität des Nucleophils nicht zu unterdrückende (inter-/intramolekulare) Kondensationen und Zersetzungen der Edukte auf.

Auch mit 1,3-Cyclopentandion (**N6**) konnte eine langsame Reaktion induziert werden. Interessanterweise trat in diesem Fall nicht die erwartete Retro-*Claisen*-Ringöffnung auf, so dass nach Peracetylierung ein isomerenreines  $\beta$ -C-glycosidisches Produkt ( **$\beta$ -59**, 17%) mit freier Enolfunktion erhalten werden konnte. Vielleicht begünstigten stereochemische Gründe, die Stabilisierung durch die Keto-Enol-Tautomerie, dieses außergewöhnliche Ergebnis (III.1.2). Im Gegensatz dazu konnte das ringhomologe Cyclohexan-1,3-dion nicht erfolgreich für die präparative Synthese verwendet werden. Mit 1,3-Indandion (**N7**) gelang sogar wegen der erhöhten Lipophilie des ausschließlich gebildeten  **$\beta$ -58** (36%) dessen direkte chromatographische Isolierung.

Benzoylacetonitril (**N8**) reagierte mit D-Glucose (**1**) zwar mit mäßiger Ausbeute (15%), aber erstaunlich selektiv zu einem Glucosylacetonitril  **$\beta$ -57**. Darüber hinaus ließen typische analytische Daten auch auf die Existenz eines einfachen Kondensationsaddukts **62** schließen (Signale für eine einzelne C–H-Gruppe:  $\delta_{\text{C}} = 44.4$  ppm und  $\delta_{\text{H}} = 3.81$  ppm; MS (ESI):  $m/z$ : 330.2  $[\text{M} + \text{Na}]^{+}$ ) (Abb. 20). Wegen hohen Konzentrationen an Nebenprodukten wie Benzoesäure etc. war trotz mehrfacher chromatographischer Aufreinigung keine Isolierung möglich. Das  $\beta$ -D-Glucose-Analogon  **$\beta$ -57** ist ein potentielles Target gegen *Diabetes mellitus* (Zuckerkrankheit)<sup>[141,142]</sup> und wird als interessante Modellstruktur in vielen neuen computergestützten Rezeptorstudien verwendet.<sup>[143,144]</sup>

Durch regioselektive Tritylierung zu **63** (58%) entstand ein potentieller Baustein für den Aufbau eines C-Nucleosid-Analogons **64** (Abb. 20). Eine am vollständig geschützten D-Ribose-Baustein durchgeführte Synthese zu Pseudoisocytidin mittels Formylierung ( $\text{HCOOEt}$ ,  $\text{NaH}$ ,  $\text{Et}_2\text{O/EtOH}$ ), Alkylierung mit Methyljodid in DMF und Cyclisierung mit Guanidin und Natriumethanolat scheiterte mit **63**, vermutlich durch die Neigung zur Retro-*Michael*-Addition im stark basischen Medium.<sup>[145]</sup>

Acetylacetonitril (**N9**) reagierte mit D-Glucose ohne Fragmentierung bei schlechtem Umsatz in geringen, aber isolierbaren Ausbeuten zu einem Aminofuran **60** (16% Ausbeute), vergleichbar zu der schon länger bekannten Reaktion von D-Glucose mit Acetessigsäure-ethylester unter *Lewis*-saurer ( $\text{ZnCl}_2$ ) Katalyse.<sup>[146]</sup> Das Rohproduktspektrum lieferte mit den bekannten NMR-Daten einige Indizien für eine Darstellung des Glucosylacetonitrils  **$\beta$ -57** (<1%) auch in dieser Kondensationsreaktion.

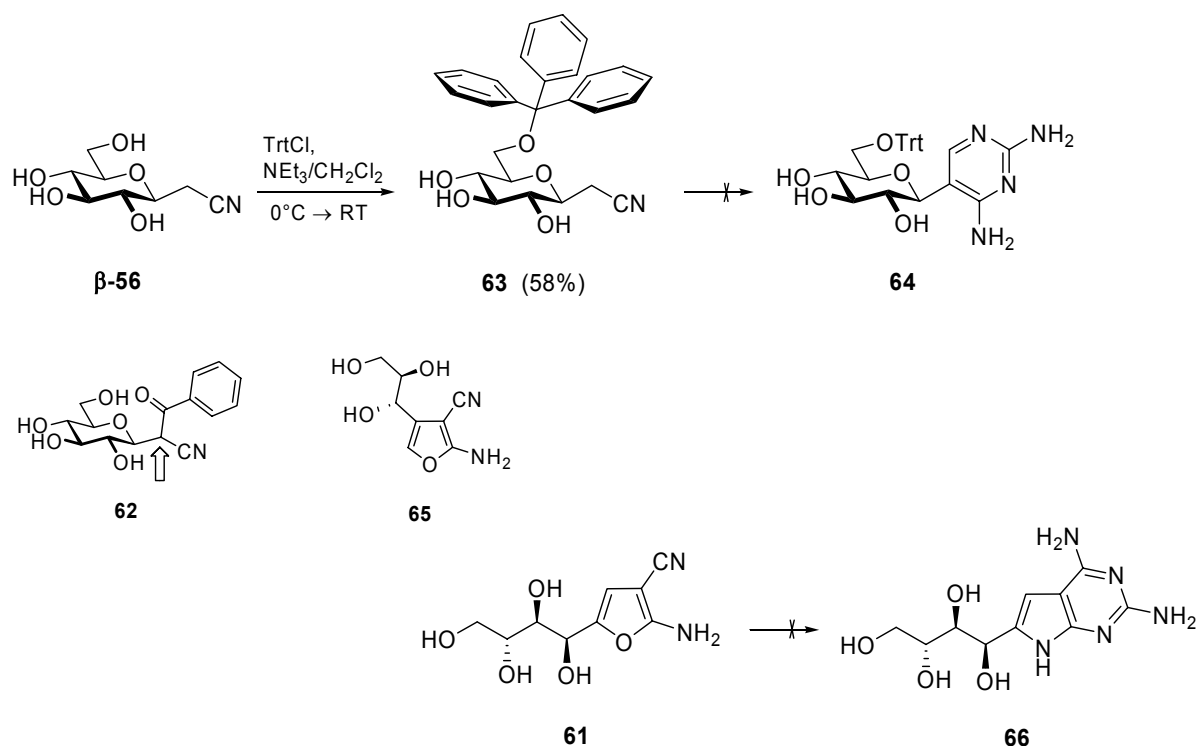


Abb. 20. Potentielle Bausteine zum Aufbau von Heterocyclen

Erstaunlich dagegen war die glatte Reaktion von Malonsäuredinitril (**N10**) mit D-Glucose zu dem 5-substituierten 2-Amino-3-furancarbonitril **61** in sehr guten Ausbeuten (91%). Eine derartige Struktur wurde für die säurekatalysierte Addition an D-Ribose ( $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{MeOH}/(\text{N}_2)$ , RT, 3 h) mit einer Ausbeute von 25% beschrieben.<sup>[147]</sup> In analoger Reaktionsführung konnte auch ein 4-substituiertes 2-Amino-3-furancarbonitril **65** (üblich bei Kondensationen mit Ketosen) spektroskopisch detektiert werden. Dieses häufigere Substitutionsmuster der Furancarbonitrile wird in einstufigen Synthesen durch Ringöffnung und erneute -bildung zu Pyrrol[2,3-*d*]pyrimidinen wie **66** genutzt (Abb. 20). Diese Folat-Antimetabolite werden intrazellulär umgesetzt, fungieren als *Thymidin-Synthase*-Inhibitoren und blockieren so die *de novo*-DNA-Biosynthese.<sup>[148]</sup> Doch mit 5-substituierten Furancarbonitril **61** erfolgte nach 2 h keine Umsetzung mit Guanidin-Hydrochlorid in trockenem Ethanol mit equimolaren Mengen NaOEt zu einem Pyrrolpyrimidin-Derivat, und nach 6 h war das Edukt zu nicht identifizierbaren Komponenten zerstört.

Auch die basische Hydrolyse zur Carbonsäure mit  $\text{KOH}_{(\text{aq})}$  in verschiedenen (Co-)Solvenzien und anschließende Neutralisation mit Mineralsäuren gelang nicht, genauso wenig wie der Versuch einer säurekatalysierten Hydrolyse.

Die Reaktion von D-Glucose (**1**) mit einer 1,3,5-Tricarbonylverbindung könnte nach doppelter Kondensation jeweils an ein Acetylacetonfragment dieses Nucleophils die direkte Synthese eines freien C-Disaccharids ermöglichen. Dehydracetsäure lieferte nach Decarboxylierung über das gelbe Barium-dimethylpyron-Präzipitat das 2,4,6-Heptantrion (**N13**, 33%, V.3) (Abb.16).<sup>[149]</sup> Anstatt einer Feststoffdestillation wurde eine schonende Isolierung durch kurze Kieselgelchromatographie (Cy/EtOAc 1:1) vorgezogen. Unterstöchiometrisch eingesetztes **N13**, (0.8 Äquivalente, V.3) reagierte mit D-Glucose, jedoch nicht im Sinne einer doppelten Kondensation zu einem erhofften C-Disaccharid **67**, sondern spaltete überwiegend Acetessigsäure ab und bildete dabei ein überaus komplexes Gemisch, aus dem nach 87% Umsatz und Peracetylierung nur **2** (13%,  $\alpha/\beta = 1:5$ ), **17** (1%), **9** (<1%) und **10** (1%) isoliert werden konnten.

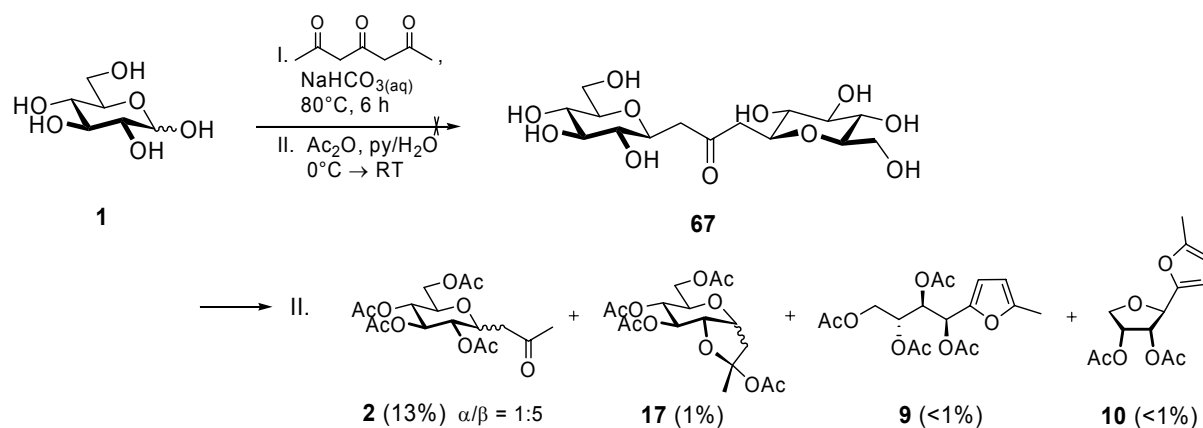



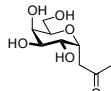
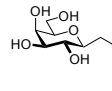
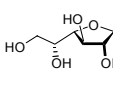
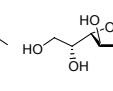
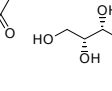

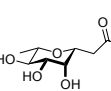
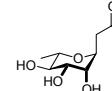
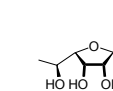

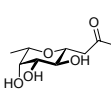
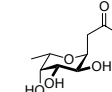
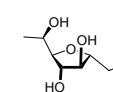
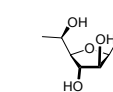

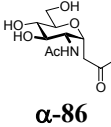
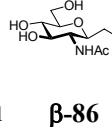

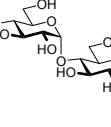
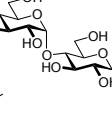
Abb. 21. Versuch einer direkten C-Disaccharidsynthese

### 1.4.2 Variation der Zuckerkomponente

Neben den bereits erwähnten Umsetzungen von 2-Desoxy-D-glucose (**38**) (III.1.2 Abb. 11) mit 1,3-Cyclopentandion (**N6**) und (*R*)-4,6-Benzyliden-D-glucose (**50**) (III.1.3 Abb. 15) mit 2,4-Pentandion (**N1**) wurden weitere Aldohexosen [2-Desoxy-D-glucose (**38**), D-Mannose (**68**), D-Galactose (**24**), L-Rhamnose (**22**) und L-Fucose (**69**)] und der Disaccharid D-Maltose (**71**) mit Acetylaceton (**N1**) unter den gleichen Reaktionsbedingungen getestet (Tabelle 2). Speziell für den Aminozucker *N*-Acetyl-D-glucosamin (**70**) wurde eine niedrigere Temperatur verwendet und die Reaktion bei unvollständigem Umsatz abgebrochen, um Produktzersetzung zu vermeiden.

**Tabelle 2.** Knoevenagel-Kondensation von Aldohexosen mit 2,4-Pentandion (**N1**) in Wasser

Zuckerkomponente	Nu $t_R^B$	Produkte <sup>A</sup>		
		$\alpha/\beta$	$\alpha/\beta$	
D-Glucose ( <b>1</b> ) 	 6 h 24 h	 <b><math>\alpha</math>-34</b> 9% 22%	 <b><math>\beta</math>-34</b> 1:10 90% 3:10 75%	 <b>36</b> — 2%
2-Desoxy-D-glucose ( <b>38</b> ) 	 5 h 14 h	 <b><math>\alpha</math>-72</b> 4% 9%	 <b><math>\beta</math>-72</b> 1:25 92% 1:10 85%	
D-Mannose ( <b>68</b> ) 	 14 h	 <b><math>\alpha</math>-74</b> 5%	 <b><math>\beta</math>-74</b> 1:20 92%	 <b>36</b> 2%

D-Galactose (24)						
		<b><math>\alpha</math>-77</b>	<b><math>\beta</math>-77</b>	<b><math>\alpha</math>-78</b>	<b><math>\beta</math>-78</b>	<b>79</b>
	5 h	2%	1:19	19%	1:1.7	2%
	14 h	1%	1:18	25%	1:1.8	2%
	24 h	1%	1:11	25%	1:2	12%
L-Rhamnose (22)						
		<b><math>\alpha</math>-82</b>	<b><math>\beta</math>-82</b>	<b><math>\beta</math>-83</b>		
	6 h	53%	1.6:1	33%	12%	
L-Fucose (69)						
		<b><math>\alpha</math>-84</b>	<b><math>\beta</math>-84</b>	<b><math>\alpha</math>-85</b>	<b><math>\beta</math>-85</b>	
	6 h	9%	1:3	23%	41%	23%
N-Acetyl-D-glucosamin (70)						
		<b><math>\alpha</math>-86</b>	<b><math>\beta</math>-86</b>			
	70°C, 1 h	18% <sup>C</sup>	1:1	18% <sup>C</sup>		
D-Maltose (71)						
		<b><math>\alpha</math>-88</b>	<b><math>\beta</math>-88</b>			
	6 h	19%	1:4	77%		

<sup>A</sup> Verhältnisse wurden nach extraktiver Aufarbeitung bestimmt bei teilweise unvollständigem Umsatz; die fettgedruckten, mittig stehenden Werte indizieren die relative Zusammensetzung und  $\alpha/\beta$ -Stereoselektivität basierend auf  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektroskopie- oder gsNOESY-Analysen des Reaktionsgemisches.

<sup>B</sup> Vergleichsexperimente bei 90°C<sup>[6]</sup> anstatt 80°C zeigen essentiell identische Resultate.

<sup>C</sup> isolierte Ausbeute

Die glatt und hoch selektiv verlaufende Kondensation mit 2-Desoxy-D-glucose (38) erforderte gsNOESY-Experimente zur Aufklärung der Produktzusammensetzung. Wegen der fehlenden Hydroxyl-Gruppe waren die zwei  $J_{4,5}$ -Kopplungskonstanten wenig aussagekräftig, und die Konfiguration wurde anhand der  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -Wechselwirkungen durch den Raum an C-4 bestimmt (gsNOESY: 4-H  $\Leftrightarrow$  6-H, 4-H  $\Leftrightarrow$  8-H) (Abb. 24). Das thermodynamisch stabilere  $\beta$ -72 wurde im Vergleich zu den Resultaten bei D-Glucose erwarteterweise eindeutig als Hauptprodukt (92%) ausgemacht. Eine Furanbildung kann bei 2-Desoxy-D-glucose nicht erfolgen und wurde auch nach 14 h Reaktionszeit nicht registriert. Trotzdem wurden die freien

Zuckerbausteine  $\alpha/\beta$ -**72** zur besseren Charakterisierung in ihre Acetate  $\alpha/\beta$ -**73** (91%,  $\alpha/\beta = 1:3$ ) überführt (V.3).

Die kinetische Bevorzugung furanoider Strukturen in Verbindung mit ihrer scheinbar höheren thermodynamischen Stabilität bei D-Galactose (**24**) gegenüber D-Glucose wirkte sich in einer Dominanz und letztendlich im dem all-*trans* konfigurierten Hauptprodukt  $\beta$ -C-D-Galactofuranosylaceton ( $\beta$ -**78**) aus. Dieses Produkt (45%) wurde nach 14 h Reaktionszeit neben vier weiteren Produkten [zwei pyranoide  $\alpha/\beta$ -**77** (1%/27%), ein furanoides  $\alpha$ -**78** (25%) und ein Furan **79** (2%)] gebildet. Längere Reaktionszeiten führten zu einer Zunahme des Furananteils und zu nicht näher identifizierten Beiprodukten. Zur kompletten Analyse des Rohgemischs und erfolgreichen chromatographischen Separation musste in einzelnen Fällen wie bei der D-Galactose (**24**) direkt peracetyliert werden, und so wurden die pyranoiden Formen  $\alpha/\beta$ -**80** (41%,  $\alpha/\beta = 1:10$ ) und das Furan **81** (2%) (V.3) isoliert und eindeutig spektroskopisch aufgeklärt.

Die Kondensationsreaktion von D-Mannose (**68**) mit Acetylaceton (**N1**) dagegen verlief glatt zu den pyranoiden Formen – ausschließlich zu dem  $\beta$ -Produkt  $\alpha/\beta$ -**74** (97%,  $\alpha/\beta = 1:20$ ) – und zu dem bei der D-Glucose bekannten Furan **36** (2%). Nach direkter Peracetylierung des Rohgemischs lieferte die chromatographische Separation zwei pyranoide Formen  $\alpha/\beta$ -**75** (31%,  $\alpha/\beta = 2:1$ ) ein Furan **9** (1%, vgl. bei D-Glucose) und ein zu **10** an C-1' invertiertes Tetrahydrofuranlylfuran **76** (3%) (vgl. Abb. 22) (V.3).

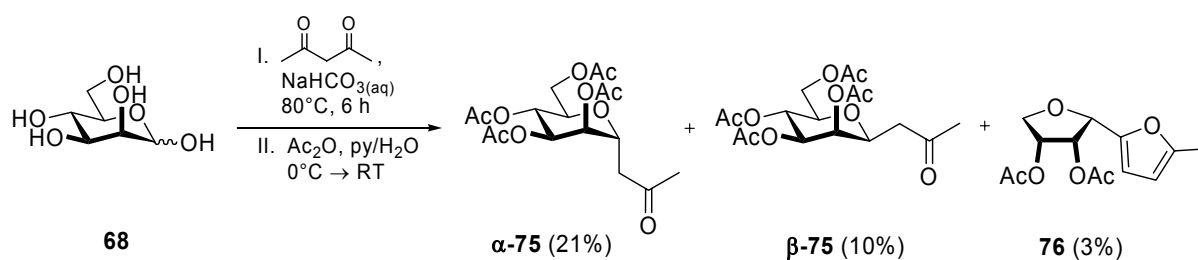


Abb. 22. Kondensationsreaktion von D-Mannose (**68**) nach direkter Peracetylierung des Rohgemischs

Das relativ zu **10** an C-1' invertierte Tetrahydrofuranlylfuran **76** war vermutlich durch ein leicht saures statt neutrales Milieu beim Aufarbeiten des Reaktionsgemisches entstanden. Es zeichnete sich durch seine Kopplungskonstante  $J_{1',2'} = 3.5$  Hz und die signifikanten durch vektoriell unterschiedliche Anisotropieeffekte verursachten chemischen Verschiebungen im Vergleich zu **10** in NMR-Spektren aus (**76**:  $\delta_{\text{H}} = 5.94$  (d, 1H, 1'-H), 4.19 (dd, 1H, 2'-H) ppm;



$\delta_{\text{C}} = 70.6$  (C-2'),  $67.5$  (C-1') ppm; **10**:  $\delta_{\text{H}} = 5.47$  (dd, 1H, 2'-H),  $4.87$  (d, 1H, 1'-H) ppm;  $\delta_{\text{C}} = 74.3$  (C-1'),  $72.7$  (C-2') ppm).

Vergleichbar zu dem Reaktionsverlauf der D-Galactose (**24**) war aus der L-homologen Zuckerreihe das Resultat der L-Fucose (**69**), auch mit dem Übergewicht der furanoiden Formen und dem plausiblen Hauptprodukt  $\alpha$ -C-L-Fucofuranosylaceton ( **$\alpha$ -85**).

Ähnlich verhielten sich die Produktzusammensetzungen der Reaktionen von D-Mannose (**68**, hoch  $\beta$ -selektiv) und L-Rhamnose (**22**) mit Acetylaceton (**N1**) zueinander, doch war bei den 6-Desoxyzuckern das Übergewicht an der thermodynamisch stabilsten Form weniger deutlich ausgeprägt, auch aufgrund keiner vollständigen thermodynamischen Gleichgewichtseinstellung.


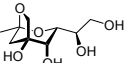
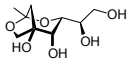
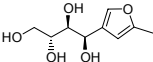
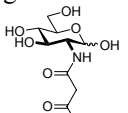
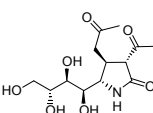

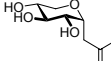
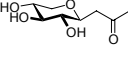
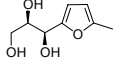

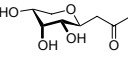
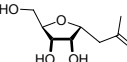
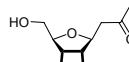
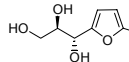
Mit verkürzter Reaktionszeit und bei tieferer Temperatur gelang mit *N*-Acetyl-D-glucosamin (**70**) die Synthese von C-glycosidischen Aminoazuckern ( **$\alpha/\beta$ -86**, 35%,  $\alpha/\beta = 1:1$ ), wobei sich die säulenchromatographische Trennung der Diastereomere (selbst als Peracetate) als äußerst schwierig herausstellte. Neben den peracetylierten pyranoiden Formen  **$\alpha/\beta$ -87** (34%,  $\alpha/\beta = 1:1$ ) wurde die bereits diskutierte offenkettige Form **43** (11%, III.1.2 Abb. 13) (V.3) identifiziert. Bei Verwendung von freiem D-Glucosamin scheiterte die Darstellung des Aminoazuckeraddukts noch aufgrund der Reaktivität und einer erschwerten Produktisolierung. Mit der  $\beta$ -selektiv verlaufenden Reaktion von D-Maltose (**71**) konnte eindeutig belegt werden, dass die Methode konsistent und mit prognostizierbaren Ergebnissen auch auf Disaccharide übertragbar war.

Generelle Trends der Stereoselektivität waren klar in Übereinstimmung mit einer vorwiegend thermodynamisch kontrollierten Reaktion. Doch die Frage des Erreichens des Gleichgewichts war in vielen Fällen schwierig zu beantworten, da nicht geklärt werden kann, ob die Furanbildung durch die pyranoiden und/oder die furanoiden Komponenten initiiert wird. Dadurch wird das Gleichgewicht jedenfalls gestört und einer Dynamik unterworfen.

Vermutlich durch unsere publizierten Ergebnisse inspiriert,<sup>[7]</sup> wurden Untersuchungen im gleichen Haus an der Ketose D-Fructose (**89**) vorgenommen und bereits veröffentlicht. Eine Charakterisierung eines Cycloacetals (***RR*-90**, 27%) mit einem 2,7-Dioxobicyclo[3.2.1]oktan-Skelett als Hauptprodukt gelingt vor allem durch eine Röntgenstrukturanalyse der acetylierten Form.<sup>[150]</sup> Bei eigenen Versuchen wurde dabei allerdings bei sorgfältiger Analyse auch das

$\beta$ -C-D-Glucopyranosylacetone ( **$\beta$ -34**, 5%) gefunden, das durch eine C-2–C-1-Translokation der Carbonylfunktion der D-Fructose über ein intermediäres 1,2-Endiolat generiert wurde (*Lobry-de Bruyn-van Ekenstein-Umlagerung*).<sup>[151]</sup> Mechanistisch wird wie üblich nach einer einfachen Aldolreaktion Acetat abgespalten und das entstandene 2-C-Fructosylpropanon durch Cycloketalisierung mit der 1- und 4-OH-Gruppe in dem mild alkalischen Milieu stabilisiert.<sup>[150]</sup> Eine Aldolreaktion ist selten stereospezifisch, und deshalb konnte in den eigenen Versuchen neben der beschriebenen Verbindung **RR-90** (18%) und dem schon vorher erkannten 2,4-disubstituierten Furan (**91**, <1%) auch das Diastereomer **SS-90** (23%) aus dem (2*RS*)-2-C-Fructosylpropanon identifiziert werden.

**Tabelle 3.** *Knoevenagel-Kondensation von freien Kohlenhydraten mit CH-aciden Nucleophilen in Wasser*

Zuckerkomponente	Nu	Produkte <sup>A</sup>				
		$\alpha/\beta$		$\alpha/\beta$		
D-Fructose ( <b>89</b> )						
	5 h	<b>SS-90</b> 23%	4:3 <b>RR-90</b> 18%			<b>91</b> <1%
N-Acetoacetyl-D-glucosamin ( <b>92</b> )						
	4 h					<b>93</b> 7% <sup>B</sup>
D-Xylose ( <b>26</b> )						
	6 h	<b><math>\alpha</math>-97</b> 28%	2:5 <b><math>\beta</math>-97</b> 69%			<b>98</b> —
	14 h	37%	11:14 47%			12%
D-Ribose ( <b>99</b> )						
	1 h		<b><math>\beta</math>-100</b> 2%	<b><math>\alpha</math>-101</b> 29%	1:2 <b><math>\beta</math>-101</b> 57%	<b>102</b> —
	5 h		18%	11%	2:5 67%	4%
	14 h		27%	13%	1:3 28%	22%

<sup>A</sup> Verhältnisse wurden nach extraktiver Aufarbeitung bestimmt bei teilweise unvollständigem Umsatz; die fettgedruckten, mittig stehenden Werte indizieren die relative Zusammensetzung und  $\alpha/\beta$ -Stereoselektivität basierend auf <sup>1</sup>H-, <sup>13</sup>C-NMR-Spektroskopie- oder gsNOESY-Analysen des Reaktionsgemisches.

<sup>B</sup> isolierte Ausbeute

Als Nucleophile zersetzten sich Carbonsäureamide langsam in dem leicht basischen Milieu der *Knoevenagel*-Reaktionsbedingungen (III.1.4.1), doch in einer intramolekularen Reaktion könnte auch durch eine entropische Triebkraft bei Fragmentierung und die räumliche Nähe eine schnellere Kondensation erfolgreich sein. Ein Acetoacetylierung<sup>[152]</sup> von D-Glucosamin-Hydrochlorid mit Diketen (10 h, 20°C), Lyophilisieren über Nacht und Umkristallisation aus MeOH ergab feine farblose Kristalle an *N*-Acetoacetyl-D-glucosamin (**92**) in 67% Ausbeute ( $\alpha/\beta = 9:5$ , V.3). Bei dem Versuch einer intramolekularen Kondensationsreaktion ohne Acetylaceton mit **92** konnte tatsächlich ein Pyrrolidin-2-on (**93**) in geringen Mengen (7%) isoliert werden. Der H/D-Austausch an 3-Position erschwerte die Identifikation von **93**; doch die nach Peracetylierung chromatographisch separierten und charakterisierten Verbindungen **94** (26%) und **95** (18%) bestätigten die Pyrrolidin-2-on-Struktur. Die Konfiguration wurde durch die Kopplungskonstanten (**94**:  $J_{3,4} = 4.7$ ,  $J_{4,5} = 4.5$ ,  $J_{5,1'} = 5.5$  Hz signalisieren *trans*-ständige Protonen) und den plausiblen Reaktionsweg (Abb. 23) determiniert. Dabei wird nach einer intermolekularen Aldolreaktion der Zuckerteil abgespalten, und im Gegensatz zur sonstigen Reaktionsfolge favorisierte die angehängte *C*-nucleophile Acetylacetamidstruktur nun eine heterocyclusbildende Substitution des Ringsauerstoffs anstatt der *exo*-trig-Cyclisierung (Abb. 23).

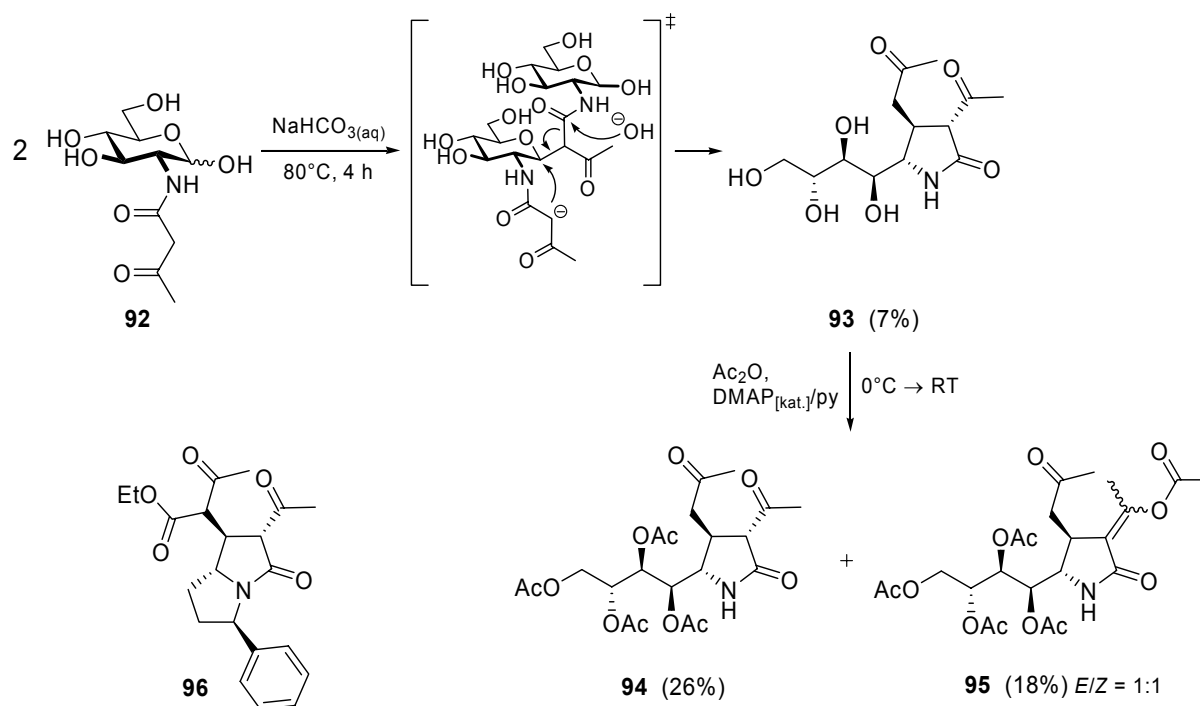


Abb. 23. Intermolekulare Kondensation zu Pyrrolidin-2-onen

Hoch funktionalisierte, auch bicyclische Pyrrolidinone wie **96**<sup>[153,154]</sup> (Abb. 23) sind in ihrem Anwendungsbereich auf konformationell fixierte Peptidmimetika<sup>[155]</sup> oder auf stimulierende Aminosäure-Analoga<sup>[156]</sup> fokussiert. In letzterem Fall können sie als Vermittler von synaptischen Reizen, und damit bei der Übertragung eines Nervenimpulses, eine bedeutende Rolle für das Verständnis der physiologischen Funktion des Gehirns und des zentralen Nervensystems spielen.

Weitere interessante Aldopentosen [D-Xylose (**26**), D-Ribose (**99**)] wurden ebenfalls mit Acetylaceton (**N1**) unter *Standardreaktionsbedingungen* getestet (Tabelle 3). D-Xylose orientierte sich in Ausbeute und  $\alpha/\beta$ -Selektivität erwartungsgemäß an den generellen Trends (**97**, 97%,  $\alpha/\beta = 2:5$ ), neigte aber zu schnellerer Furanbildung (**98**, 12% nach 14 h). Die thermodynamische Differenzierung zwischen  $\beta$ - und  $\alpha$ -Produkt ist im Vergleich zu D-Glucose wegen des Fehlens der equatorialen CH<sub>2</sub>OH-Gruppe weniger stark ausgeprägt. Mit D-Ribose (**99**) wurde eine Geschwindigkeitserhöhung und signifikant abweichende Produktzusammensetzung beobachtet, die konsistent mit der üblichen kinetischen Präferenz einer Cyclisierung zu furanoiden Strukturen  $\alpha/\beta$ -**101** war, gefolgt von einer thermodynamischen Equilibrierung zum pyranoiden Isomer  $\beta$ -**100** (Tabelle 3). Die Entstehung des Furans **102** (4% nach 5 h) bei längerer Reaktionsdauer erschwerte die spektroskopische Analyse der individuellen Komponenten. Durch eine milde säure-katalysierte Acetalisierung (RT, 7 d) des Rohgemischs konnten die zwei Hauptbestandteile elegant differenziert (Abb. 25) und dann als furanoide 5,6-*O*-Isopropyliden-4,7-anhydro-1,3-desoxy-D-*altro*-octulose ( $\alpha$ -**103**) und pyranoide 4,8-Anhydro-1,3-desoxy-D-*allo*-octulose ( $\beta$ -**100**) identifiziert wurden.<sup>[157]</sup> Eindeutiger Strukturbeweis wurde insbesondere durch spektroskopische Analyse der korrespondierenden acetylierten Derivate  $\alpha$ -**104** und  $\beta$ -**105** sowie durch speziell Nuclear-Overhauser-Effekte zwischen 3-H  $\Leftrightarrow$  5-H und 6-H  $\Leftrightarrow$  8-H<sub>2</sub> in der furanoiden Form geführt (Abb. 24).

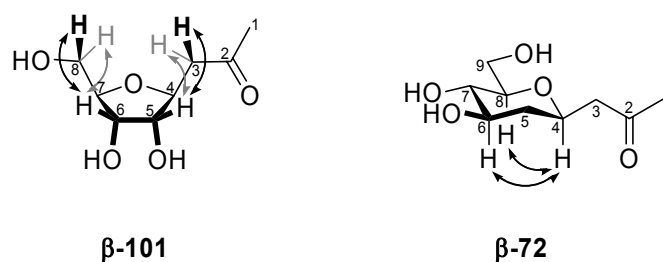


Abb. 24. Beispiele für gsNOESY-Wechselwirkungen zur Konfigurationsbestimmung

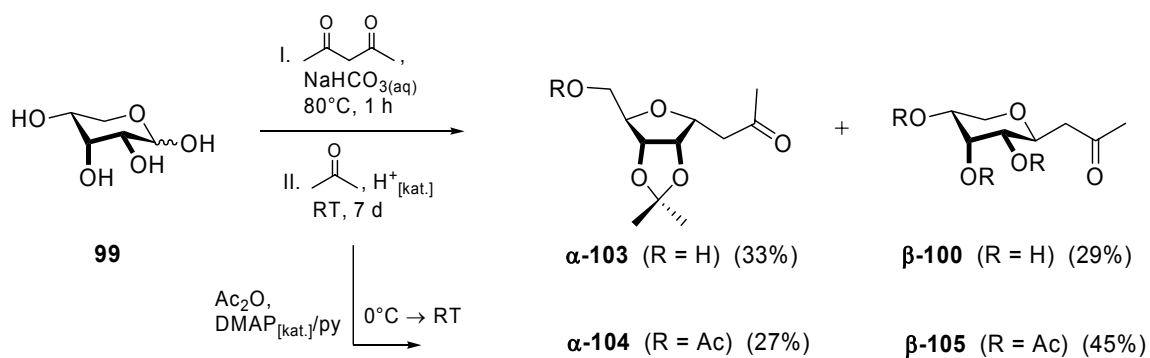

















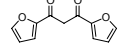




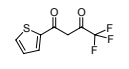








Abb. 25. Selektive partielle Acetalisierung des Produktgemisches aus D-Ribose

Trotz des Fehlens eines anomeren Effekts bei den C-Glycosiden war die Endproduktzusammensetzung offenbar ähnlich der des korrespondierenden freien Zuckers in wässriger Lösung, zumindest im Bezug auf das relative Übergewicht des Hauptkonstitutionsisomers.





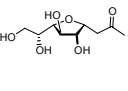
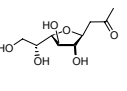
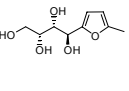


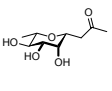
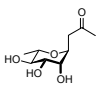
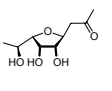


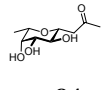
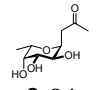
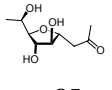
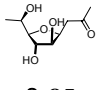


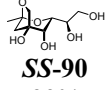
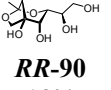
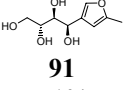


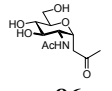
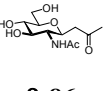
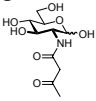
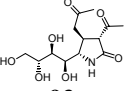
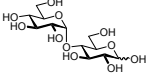

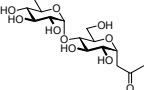
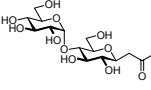


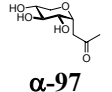
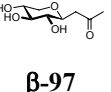



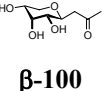
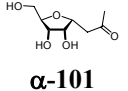
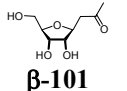
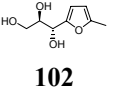


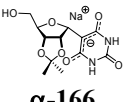
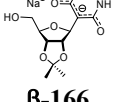
## Übersicht

**Tabelle 4.** *Knoevenagel*-Kondensation von freien Kohlenhydraten mit *CH*-aciden Nucleophilen in Wasser


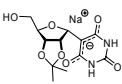
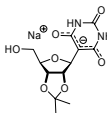
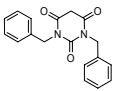
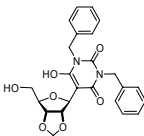
Zuckerkomponente	Nu $t_R^B$	Produktverteilung <sup>A</sup>			
		$\alpha/\beta$		$\alpha/\beta$	
D-Glucose (1)					
N1	6 h	<b><math>\alpha</math>-34</b>	<b><math>\beta</math>-34</b>		<b>36</b>
	24 h	9% 1:10	90% 75%		— 2%
					
N11	24 h	<b><math>\beta</math>-34</b>			
		$\leq 2\%$			
					
N2	3 h	<b><math>\alpha</math>-34</b>	<b><math>\beta</math>-34</b>	<b><math>\alpha</math>-52</b>	<b><math>\beta</math>-52</b>
		8% 1:2	16%	7% 1:10	66%
					
N3	3 h	<b><math>\alpha</math>-34</b>	<b><math>\beta</math>-34</b>	<b><math>\alpha</math>-54</b>	<b><math>\beta</math>-54</b>
		13% 5:7	18%	11% 4:13	36%
					
N4	18 h	<b><math>\alpha</math>-55</b>	<b><math>\beta</math>-55</b>		
		0.2% <sup>C</sup> 1:26	5% <sup>C</sup>		
					
N12	16 h	<b><math>\beta</math>-34</b>			
		$< 1\%$			
					
N5	6 h	<b><math>\alpha</math>-56</b>	<b><math>\beta</math>-56</b>		
		1% <sup>C</sup> 1:1	1% <sup>C</sup>		
					
N6	24 h	<b><math>\beta</math>-59</b>			
		17% <sup>C</sup>			
					
N7	24 h	<b><math>\beta</math>-58</b>			
		36% <sup>C</sup>			

<div><div><chem>O=C(C#N)Cc1ccccc1</chem></div><div><b>N8</b> 6 h</div></div>	<div><div><chem>N#CCCC(O)[C@H]1O[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]1O</chem></div><div><b>β-57</b> 15%<sup>C</sup></div></div>
<div><div><chem>CC(=O)C#N</chem></div><div><b>N9</b> 3 h</div></div>	<div><div><chem>N#CCCC(O)[C@H]1O[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]1O</chem></div><div><b>β-57</b> &lt;1%</div></div> <div><div><chem>CC(=O)C1=CC=C(C=C1)N</chem></div><div><b>60</b> 16%<sup>C</sup></div></div>
<div><div><chem>N#CC#N</chem></div><div><b>N10</b> 1 h</div></div>	<div><div><chem>N#CCCC(O)[C@H]1O[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]1O</chem></div><div><b>61</b> 91%<sup>C</sup></div></div>
<div><div><chem>CC(=O)CC(=O)CC(=O)C</chem></div><div><b>N13</b> 6 h</div></div>	<div><div><chem>CC(=O)C[C@H]1O[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]1O</chem></div><div><b>α-34</b> 2%</div></div> <div><div><chem>CC(=O)C[C@H]1O[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]1O</chem></div><div><b>β-34</b> 11%</div></div> <div><div><chem>CC(=O)C[C@H]1O[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]1O</chem></div><div><b>36</b> &lt;1%</div></div>
Keine Umsetzungen mit:	<div><div><chem>CC(=O)C</chem></div><div><chem>CC(=O)C(OC)OC</chem></div><div><chem>O=C(Cc1ccccc1)C(=O)c2ccccc2</chem></div><div><chem>O=C(Cc1ccccc1)[N+](=O)[O-]</chem></div><div><chem>O=C(Cc1ccccc1)Br</chem></div><div><chem>CC(=O)C(=O)NCC</chem></div><div><chem>CC(=O)C(=O)COCC</chem></div><div><chem>CCOC(=O)CC(=O)OC</chem></div><div><chem>N#CC#N</chem></div><div><chem>CCOC(=O)C#N=[N-]</chem></div><div><chem>O=C1CCCCC1=O</chem></div><div><chem>O=C1C(C)(C)CCC1=O</chem></div><div><chem>O=C1C(C)CCC1=O</chem></div><div><chem>O=C1C=CC(=O)N1</chem></div><div><chem>O=C1C=CC(=O)N1</chem></div><div><chem>O=C1C=CC(=O)N1</chem></div><div><chem>O=C1C=CC(=O)N1</chem></div></div>

<div><div>2-Desoxy-D-glucose (<b>38</b>)</div><div><chem>OC[C@H]1O[C@H](O)[C@H](O)[C@H]1O</chem></div><div><b>N1</b> 5 h 14 h</div></div>	<div><div><chem>CC(=O)C[C@H]1O[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]1O</chem></div><div><b>α-72</b> 4% 9%</div></div> <div><div><chem>CC(=O)C[C@H]1O[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]1O</chem></div><div><b>β-72</b> 92% 85%</div></div>
<div><div><chem>O=C1CCC(=O)O1</chem></div><div><b>N8</b> 14 h</div></div>	<div><div><chem>CC(=O)C[C@H]1O[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]1O</chem></div><div><b>β-40</b> 44%<sup>C</sup></div></div> <div><div><chem>CC(=O)C[C@H]1O[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]1O</chem></div><div><b>β-39</b> 19%<sup>C</sup></div></div>
<div><div>(R)-4,6-Benzyliden-D-glucose (<b>50</b>)</div><div><chem>O=C1C=CC(=O)N1</chem></div><div><b>N1</b> 9 h</div></div>	<div><div><chem>CC(=O)C[C@H]1O[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]1O</chem></div><div><b>α-51</b> —</div></div> <div><div><chem>CC(=O)C[C@H]1O[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]1O</chem></div><div><b>β-51</b> 97%</div></div>
<div><div>D-Mannose (<b>68</b>)</div><div><chem>OC[C@H]1O[C@H](O)[C@H](O)[C@H]1O</chem></div><div><b>N1</b> 14 h</div></div>	<div><div><chem>CC(=O)C[C@H]1O[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]1O</chem></div><div><b>α-74</b> 5%</div></div> <div><div><chem>CC(=O)C[C@H]1O[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]1O</chem></div><div><b>β-74</b> 92%</div></div> <div><div><chem>CC(=O)C[C@H]1O[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]1O</chem></div><div><b>36</b> 2%</div></div>

<b>D-Galactose (24)</b> 	 <b>N1</b> 5 h 14 h 24 h	 <b>α-77</b> 2% 1% 1%	 <b>β-77</b> 1:19 1:18 1:11	 <b>α-78</b> 19% 25% 25%	 <b>β-78</b> 1:1.7 1:1.8 1:2	 <b>79</b> 2% 2% 12%
<b>L-Rhamnose (22)</b> 	 <b>N1</b> 6 h	 <b>α-82</b> 53%	 <b>β-82</b> 1.6:1 33%	 <b>β-83</b> 12%		
<b>L-Fucose (69)</b> 	 <b>N1</b> 6 h	 <b>α-84</b> 9%	 <b>β-84</b> 1:3 23%	 <b>α-85</b> 41%	 <b>β-85</b> 2:1 23%	
<b>D-Fructose (89)</b> 	 <b>N1</b> 5 h	 <b>SS-90</b> 23%	 <b>RR-90</b> 4:3 18%			 <b>91</b> <1%
<b>N-Acetyl-D-glucosamin (70)</b> 	 <b>N1</b> 70°C, 1 h	 <b>α-86</b> 18% <sup>C</sup>	 <b>β-86</b> 1:1 18% <sup>C</sup>			
<b>N-Acetoacetyl-D-glucosamin (92)</b> 	4 h					 <b>93</b> 7% <sup>C</sup>
<b>D-Maltose (71)</b> 	 <b>N1</b> 6 h	 <b>α-88</b> 19%	 <b>β-88</b> 1:4 77%			
<b>D-Xylose (26)</b> 	 <b>N1</b> 6 h 14 h	 <b>α-97</b> 28% 37%	 <b>β-97</b> 2:5 11:14 69% 47%			 <b>98</b> — 12%
<b>D-Ribose (99)</b> 	 <b>N1</b> 1 h 5 h 14 h		 <b>β-100</b> 2% 18% 27%	 <b>α-101</b> 29% 11% 13%	 <b>β-101</b> 1:2 2:5 1:3 57% 67% 28%	 <b>102</b> — 4% 22%
<b>2,3-Isopropyliden-D-ribose (164)</b> 	 <b>N14</b> 5 h			 <b>α-166</b> 18% <sup>C</sup>	 <b>β-166</b> 1:2 38% <sup>C</sup>	



 <b>N15</b> 5 h	<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">   <b>α-171</b>  19%<sup>C</sup> </div> <div style="text-align: center;"> 2:5 </div> <div style="text-align: center;">   <b>β-171</b>  47%<sup>C</sup> </div> </div>
 6 h <b>N16</b>	<div style="text-align: center;">   <b>β-172</b>  46%<sup>C</sup> </div>

<sup>A</sup> Vergleichsexperimente bei 90°C<sup>[6]</sup> anstatt 80°C lieferten essentiell identische Resultate.

<sup>B</sup> Verhältnisse wurden nach extraktiver Aufarbeitung bestimmt bei teilweise unvollständigem Umsatz; die fettgedruckten, mittig stehenden Werte indizieren die relative Zusammensetzung und α/β-Stereoselektivität basierend auf <sup>1</sup>H-, <sup>13</sup>C-NMR Spektroskopie oder gsNOESY Analysen des Reaktionsgemisches.

<sup>C</sup> isolierte Ausbeute



## 2. Ausgewählte C-Glycosidstrukturen

### 2.1 Vielversprechende Synthesebausteine

Das Synthesepotential des  $\beta$ -D-Glucopyranosylpropan  **$\beta$ -2** oder  **$\beta$ -34** ist durch die Carbonylfunktion als Akzeptor und mit der endständigen Methyl- (und der inneren Methylen-)gruppe durch eine potentielle Donoraktivität gekennzeichnet.<sup>[113]</sup> Wegen der Größe und Polarität des Zuckerrestes werden sterische und/oder elektronische Faktoren die Regioselektivität eines Reaktionsverlauf beeinflussen. Zur Umfunktionalisierung des Methylketons führen folgende Synthesewege zu einfachen oligofunktionalisierten Systemen:

- elektrophile Addition z.B. eines Halogens an die kinetisch bevorzugte Enolform zum  $\alpha$ -Halogenketon ( $a^1a^2$ -System),
- Aldolkondensationen zu einem *Michael*-System ( $a^1a^3$ ),
- Insertionsreaktionen zu  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen ( $a^1a^3$ ) als besonders wertvolle Zwischenprodukte für Kondensationen zu Heterocyclen.

Methylketone stellen gängige Bausteine in etablierten Heterocyclensynthesen dar, beispielsweise der *Fischer*-Indol-, *Feist-Benary*-Furan- oder der *Hantzsch*-Pyrrol-Synthese. Priorität wird im Folgenden auf ein möglichst breites Spektrum an Schlüsselverbindungen für variantenreiche Heterocyclensynthesen mit optionaler Herstellung von Substanzbibliotheken gelegt, und deren Qualität jeweils exemplarisch anhand mindestens einer geeigneten, typischen Umsetzung überprüft.

Aus dem gut zugänglichen C-Glycosid  **$\beta$ -2** (siehe Kapitel III.1.1) ließen sich einfache C=N-Vorstufen wie Hydrazone und Oxime erzeugen. Beide Derivate **106** bzw. **107** entstanden durch grundlegende Syntheseoperationen mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin bzw. Hydroxylamin-Hydrochlorid in guten isolierbaren Ausbeuten (67% bzw. 91%, *E/Z* = 1:1), und können im ersteren Fall z.B. für die *Fischer*-Indol-Synthese<sup>[158,159]</sup> und im zweiten als 1,3-Dipole in Cycloadditionsreaktionen mit funktionalisierten, ungesättigten Systemen zu Isoxazolinen (III.2.4) verwendet werden.<sup>[160]</sup>

Die reduktive Aminierung (5.5 Äquivalente Benzylamin, MeOH, H<sub>2</sub>, Pd/C<sub>[kat.]</sub> (*w* = 10%)) des Ketons **β-2** scheiterte bereits auf der Stufe des sekundärenamins, da teilweise Acetyl-schutzgruppen abgespalten wurden. Diese Situation führte zu vermeintlichen Nebenreaktionen an dem durch Retro-*Michael*-Addition entstandenen freien Zucker, denn nach erneuter Peracetylierung waren spektroskopisch keine Aminkomponenten identifizierbar. Auch eine Überführung in das Oxim **107**<sup>[161]</sup> und direkte Reduktion<sup>[162]</sup> zum Amin mit LiAlH<sub>4</sub> in abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ohne Aufarbeitung blieb erfolglos.

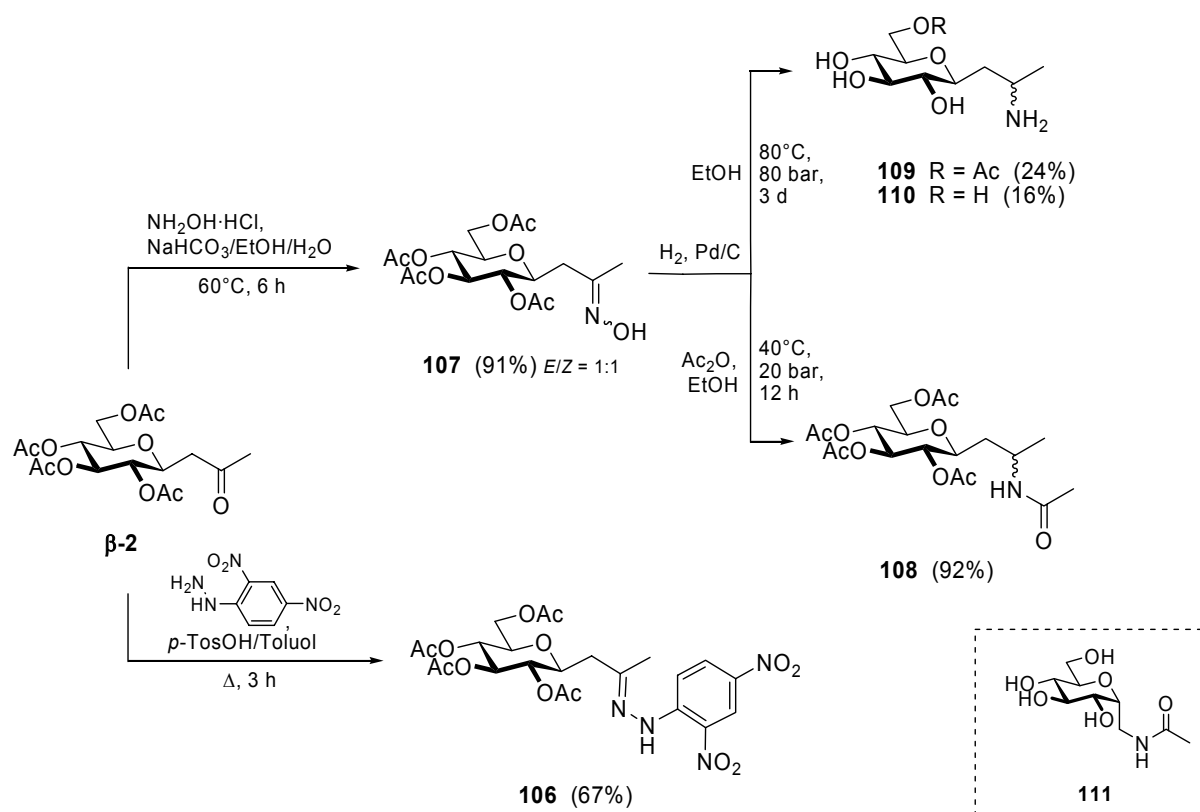


Abb. 26. C=N-Vorstufen zu Heterocyclen oder C-Glycopeptiden

Durch Kristallisation von **107** aus MTBE wurde der Anteil an *E*-Produkt etwas erhöht (Kristalle<sub>MTBE</sub>: *E/Z* = 3:1), allerdings ohne dass eine selektive Synthese<sup>[163]</sup> beider Isomere mit potentiell unterschiedlichen biologischen Eigenschaften angestrebt wurde.<sup>[164]</sup> Das Oxim **107** konnte durch Hydrierung im Autoklav leicht in das Amid **108** überführt und in sehr guten Ausbeuten als Diastereomerengemisch (92%, *dr* = 5:1) chromatographisch gereinigt werden ( $\delta_{\text{C}}$  = 44.1/42.3 (C-2), 37.5/37.4 (C-1), 23.5/23.4 (NHCOCH<sub>3</sub>), 21.3 (C-3) ppm). Vorteilhaft wirkte sich die Zugabe von Acetanhydrid aus, da ansonsten unspezifische Produktzusammensetzungen durch Verlust oder Wanderung der Schutzgruppen auftraten. Eine erwünschte Vereinheitlichung durch hydrogenolytische Esterspaltung zur freien Zuckerkomponente durch

Druck- und Temperaturerhöhung im Autoklav konnte auch bei langer Reaktionszeit nicht ohne Ausbeuteverluste erreicht werden. Die so synthetisierten, diastereomeren Amingemische **109** (24%,  $R/S = 1:1$ ) und **110** (16%,  $R/S = 1:1$ ) waren säulenchromatographisch nur schwer voneinander separierbar. Eine dem Amid **108** vergleichbare Verbindung **111** ist bei Studien über Enzyminhibitoren der *Glycogen-Phosphorylase* zur Regulierung niedriger Blutzuckerwerte<sup>[141]</sup> auch mittels kristallographischer Studien<sup>[165]</sup> bereits als wirksames Substrat bestimmt worden ( $K_i = 37 \text{ mM}$ ).<sup>[166]</sup>

Große Bedeutung bei der Aminosäuresynthese kommt den Hydantoinen zu. Gegenüber der klassischen *Strecker*-Synthese zeichnet sich die *Bucherer-Bergs*-Reaktion durch höhere Ausbeuten aus, doch benötigt gerade die Hydrolyse der 5,5-disubstituierten Hydantoine recht drastische, mit basenlabilen und empfindlichen Kohlenhydratstrukturen schlecht vereinbare Bedingungen wie das Erhitzen in hochkonzentrierter Kalilauge.<sup>[167]</sup> Die Hydantoine selbst weisen häufig eigene pharmakologische Wirkungen auf, so z.B. 5,5-Diphenylhydantoin zur Behandlung von Epilepsie.<sup>[168]</sup>

Durch eine einfache Umsetzung von Keton  **$\beta$ -2** in einer *Bucherer-Bergs*-Reaktion waren die beiden diastereomeren Hydantoine **112** (75%,  $R/S = 1:1$ ) verfügbar geworden.<sup>[104]</sup> Die daraus abgeleiteten Aminosäuren könnten, inkorporiert in Glycopeptidmimetika, einerseits bestimmte Sekundärstrukturen wie einen  $\beta$ -Turn erzeugen,<sup>[169,170]</sup> oder andererseits als N-Terminus die metabolische Stabilität von biologisch aktiven Peptiden erhöhen.<sup>[102,103,171-173]</sup> Diese Hydantoine sind zudem Analoga des (+)-Hydantocidins, des ersten isolierten nativen *spiro*-Nucleosids, das ein interessantes Aktivitätsprofil als Herbizid und bei der Regulation des Pflanzenwachstums besitzt.<sup>[174]</sup>

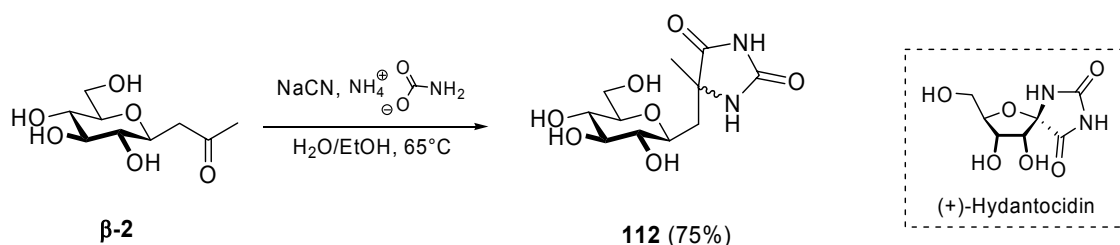


Abb. 27. Hydantoinsynthese durch *Bucherer-Bergs*-Reaktion

$\beta$ -C-D-Glucopyranosylelessigsäure (**113**) stellt ein faszinierendes Pendant C-glycosidischer Amine oder Aminosäuren, und damit einen weiteren reizvollen Synthesebaustein dar. Als N-kondensiertes Glycon-Fragment<sup>[175,176]</sup> findet sich **113** genauso wieder wie in Gestalt eines D-Galactosederivats als terminal exponiertes, glycosidisches Templat von synthetischen

Neoglycopeptiden.<sup>[177]</sup> Kohlenhydratbasierende Pseudopeptide versprechen, ein probates Model zum Studium von Kohlenhydrat-Protein-Wechselwirkungen zu sein.

Bisherige Herstellungsmethoden des Essigsäurederivats beschränkten sich auf umständliche Kondensationen von Acetobromglucose mit Dibenzylmalonsäureester,<sup>[178]</sup> Oxidation eines entsprechenden C-Allyl-Glycosids<sup>[179]</sup> oder Kondensation von Tetraacetyl-D-glucopyranose mit Meldrumsäure.<sup>[85]</sup>

Doch trotz mehrfacher Versuche mit Varianten der Haloform-Reaktion<sup>[180]</sup> an den Verbindungen  **$\beta$ -34** oder  **$\beta$ -2** gelang es nicht das gewünschte Essigsäurederivat zu generieren. Selbst mittels Anionenaustauschchromatographie des Reaktionsgemischs an einem Ameisensäure-Gradienten konnte die Zielverbindung nicht isoliert und identifiziert werden.<sup>[113]</sup> Die Labilität des entschützten Zuckers im alkalischen Medium begründet sich vermutlich in Nebenreaktionen am entstehenden *Michael*-System.

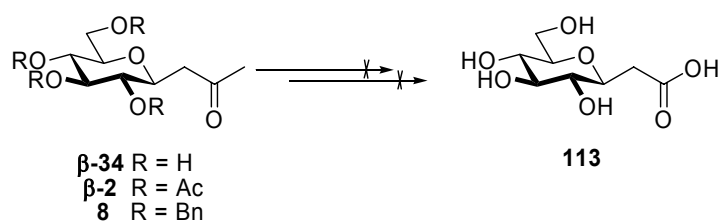


Abb. 28. Versuchte Synthese des Carbonsäurebausteins **113**

Ein alternativer Zugang zu Carbonsäurederivaten aus Ketonen ist die *Baeyer-Villiger*-Oxidation mit anschließender Verseifung der entstehenden Ester. Trotz längerer Reaktionszeiten und Nachdosierung der Persäure konnte mit  **$\beta$ -2** nahezu kein Umsatz erreicht werden. Versuche, diese Problematik mit Trifluoressigsäure als Katalysator<sup>[181-183]</sup> zu lösen, brachten keinen erkennbaren Fortschritt.

Nur bei der benzylgeschützten Verbindung **8** zeigte die *Baeyer-Villiger*-Oxidation mit größeren Mengen an *meta*-Chlorperbenzoesäure (*m*CPBA) einen erkennbaren Umsatz (DC-Kontrolle). Die NMR-Spektren des Rohgemisch wiesen jedoch keine charakteristischen Produktsignale auf (keine Singulets bei  $\delta_{\text{H}} \approx 3.7$ -3.4 oder 2.2-2.0 ppm und keine Peaks um  $\delta_{\text{C}} = 170$ -175 ppm). Eine plausible Erklärung wäre die sterische Behinderung des Angriffs von *m*CPBA durch die Benzylschutzgruppen.

Beim Aufbau von heterocyclischen Systemen lieferte zunächst die Kondensation des  $\beta$ -D-Glucopyranosylacetons  **$\beta$ -2** mit Malonsäuredinitril unter Standardbedingungen ein unerwartet komplexes Produktgemisch, aus dem überraschend das Propen-Derivat **114** (Abb. 29) aufgrund seiner ungewöhnlichen Eigenschaften im Dünnschichtchromatogramm (hellblauer Fleck mit Anisaldehyd-Reagenz) auffiel und in 6% Ausbeute isoliert werden konnte.<sup>[113]</sup> Dieses Resultat kann seine Ursache in einer der Kondensation von Aceton mit Malonsäuredinitril analogen Reaktionssequenz mit KF-beschichtetem Aluminiumoxid als Base (*Andos* Katalysator) haben (Abb. 30).<sup>[184]</sup> Bei höheren Temperaturen favorisiert der ungesättigte Heterobicyclus dabei deutlich die Abstraktion von Isobuten unter Bildung eines aromatischen Pyridinderivats. Im Fall von  **$\beta$ -2** befände sich an den mit R markierten Stellen ein  $\beta$ -C-D-Glucopyranosylrest und die ungesättigte Zuckerkomponente **114** würde abgespalten. Eventuell durch Retro-*Michael*-Reaktion entstandene, offenkettige Intermediate könnten durch die Bildung von konjugierten Systemen diese Reaktionssequenz begünstigen. Ein entsprechendes glycosidiertes Pyridin wurde allerdings nicht detektiert. Variationen der Base (Pyridiniumtosylat in Ethanol, Pyridin oder Piperidin in Toluol am Wasserabscheider) erbrachten keine neuen Erkenntnisse, da nie ein Kondensat mit Cyanogruppierung identifiziert werden konnte.

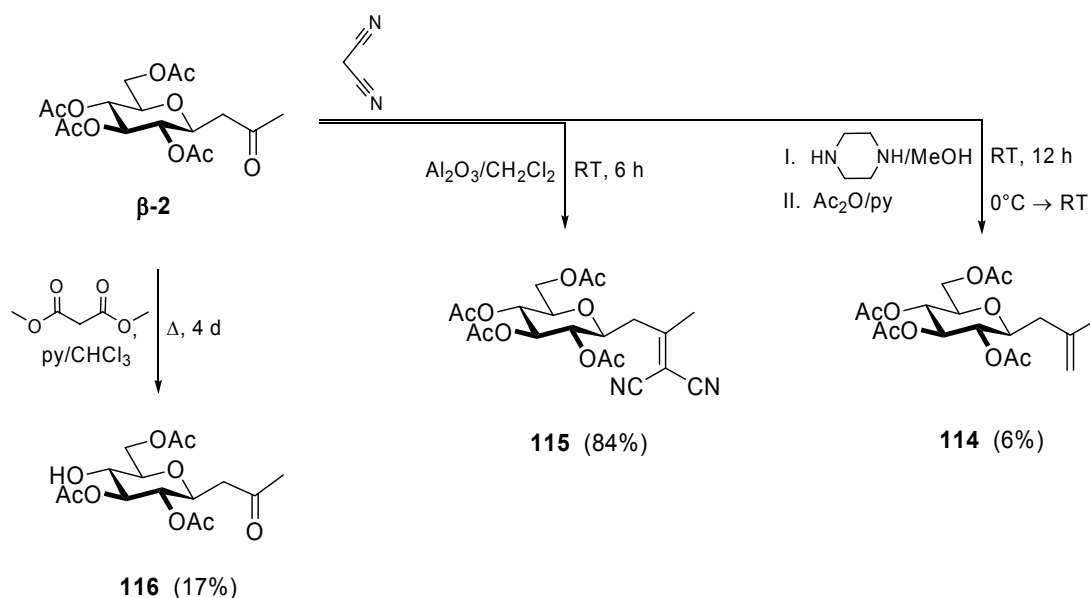


Abb. 29. Ergebnisse verschiedener Versuche zur *Knoevenagel*-Kondensation

Den komplexen Reaktionsgemischen lag das Problem des Schutzgruppenverlusts bei hoher Temperatur und langen Reaktionszeiten zugrunde, wie das Experiment mit Malonsäure-

dimethylester verdeutlichte, bei dem ein an der 7-Position deacetyliertes Edukt **116** (17%) bei einem Umsatz von nur 35% zurückisoliert werden konnte.

Heterogene Katalyse erbrachte den Schlüssel zur Lösung des Problems. Mit basischem Aluminiumoxid in trockenem Dichlormethan bei Raumtemperatur reagierte das Keton glatt mit Malondinitril zum *Knoevenagel*-Produkt **115** (84%) ( $\delta_{\text{C}} = 110.5, 110.3$  (2 CN), 87.1 ( $\text{C}(\text{CN})_2$ ) ppm, keine CO-Funktionalität), einem interessanten Baustein für nicotinnitrilartige C-Nucleosid-Analoga.<sup>[185]</sup> Mit Meldrumsäure, Malonsäure und Malonsäure-dimethylester zeigte sich allerdings bei analogen Bedingung oder Erhitzen wegen geringerer Nucleophilie keine Umsetzung. Die bisher nicht erfolgreich durchgeführte Kondensation von Malonsäure-derivate mit der Acetonkomponente  **$\beta$ -2** könnte durch Mikrowellen-Anregung erreicht werden.

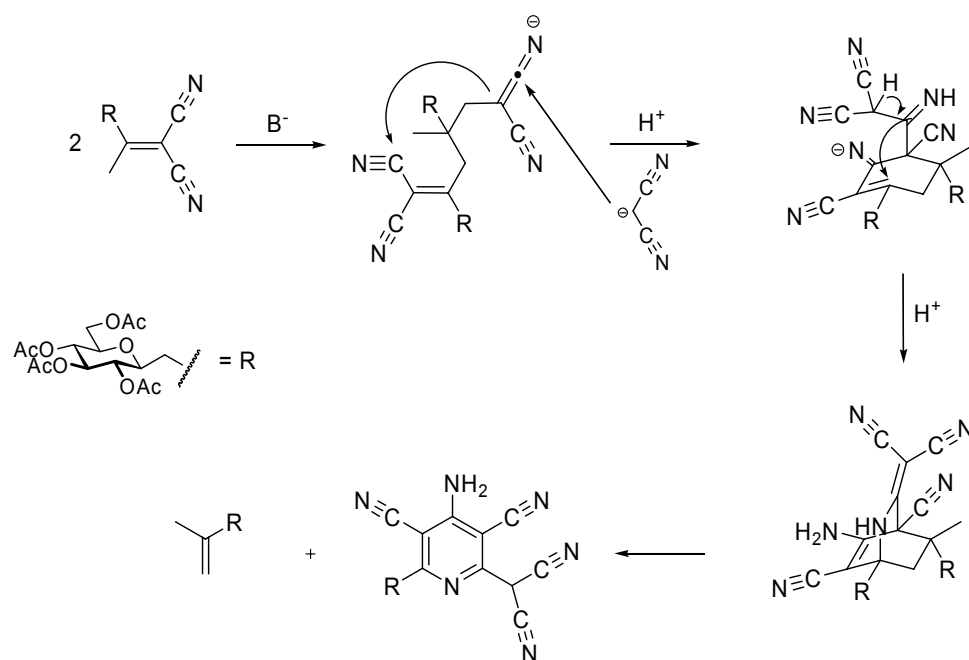


Abb. 30. Möglicher Mechanismus einer Kondensation mit KF-beschichtetem Aluminiumoxid

Die elektrophile  $\alpha$ -Aminierung ist eine unorthodoxe Methode zur Synthese von stickstoffhaltigen Substanzen. Azodicarbonsäureester sind brauchbare Elektrophile in dieser durch einen Enamin-Katalysecyclus geprägten Reaktion mit z.B. L-Prolin.<sup>[186-188]</sup> Erfreulicherweise muss in der direkten asymmetrischen Aminierung auch bei Ketonen kein Überschuss an Nucleophil eingesetzt werden. Durch Reduktion ( $\text{NaBH}_4$  oder  $\text{H}_2/\text{Raney-Ni}$ ) der entstandenen Hydrazinketone sind daraus Oxazolidinone erhältlich. Im Fall des C-Glycosids  **$\beta$ -2** konnte mit Azodicarbonsäurediethylester (DEAD) in Acetonitril bei einem Umsatz von 52% regio-



spezifisch nur ein  $\alpha$ -Hydrazinketon **117** (17%) isoliert werden (deutlich verschobenes  $\delta_C = 58.7$  (C-1) ppm und ein weiteres 40.7 (C-3) ppm  $\text{CH}_2$ -Signal). Ein mögliches innenständiges Regioisomer konnte spektroskopisch nicht detektiert oder als Nebenprodukt bei der Säulenchromatographie nachgewiesen werden. Von experimentellem Interesse war die Umsetzung ohne Lösungsmittel des flüssigen Diisopropylesters mit der sirupösen Zuckerkomponente  $\beta$ -34. Auch hier wurde in sehr geringen Ausbeuten (5%) nur ein endständiges Produkt **118** isoliert. Werden unterschiedliche Ringschlussmöglichkeiten in Betracht gezogen (*Baldwin-Regel*, III.1.1), scheint ein stabiles  $\alpha$ -furanoides Produkt als Resultat einer Reaktion ohne Lösungsmittel und Schutzgruppen nachvollziehbar. Die säulenchromatographische Separation und die präparative Aufarbeitung verringerte die Ausbeute und Eduktrückgewinnung.

Durch diastereoselektive Reduktion der Ketofunktion von **117** ( $\text{NaBH}_4$ , 0.5 N NaOH) könnte die *syn*- $\alpha$ -Aminoalkohol-Einheit im *N*-Aminooxazolidinon und letztendlich auch das Oxazolidinon **119** hergestellt werden.<sup>[187]</sup>

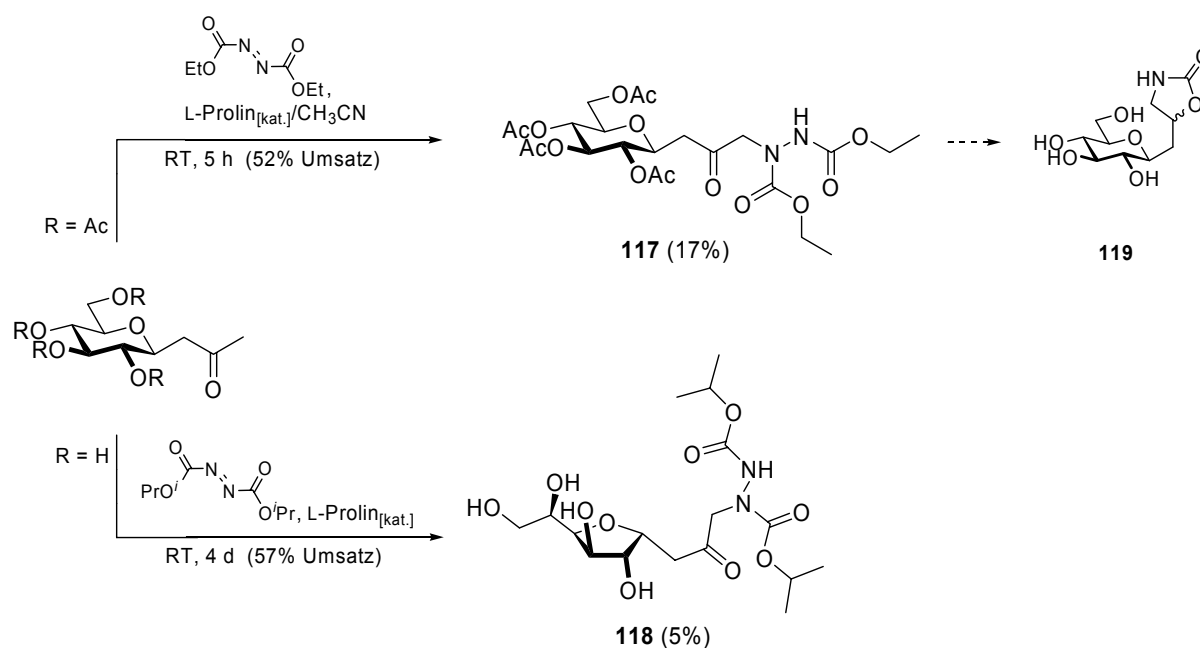


Abb. 31.  $\alpha$ -Hydrazinketonen durch L-Prolin-Katalyse

## 2.2 Sialinsäurederivate und Diene durch Metall-vermittelte Allylierung

Für nucleophile Additionen an Carbonylgruppen scheitert in der Kohlenhydratchemie der Einsatz von (allylischen) Metallorganyle wie in der klassischen *Grignard*-Reaktion an deren zum Teil extrem hohen Hydrolyseempfindlichkeit. Dieser Nachteil erfordert zum einen den Einsatz von Schutzgruppen zur Maskierung der aciden OH-Funktionalität und zum anderen die Verwendung von aprotischen Lösungsmitteln. Einen Ausweg aus dieser Problematik bieten die relativ *weiche*n Metallorganyle wie die von Zink, Zinn und Indium (Cd, Pb, Bi),<sup>[189]</sup> da diese von *harten* Solvenzien wie Wasser nur langsam angegriffen werden (Klassifizierung nach *Pearson*<sup>[135]</sup>). Die Allyladdition an Carbonylverbindungen unter Ausbildung von Homoallylalkoholen kann daher mit geeigneten metallorganischen Mediatoren auch in protischen Lösungsmittelsystemen durchgeführt werden.<sup>[95,96,189,190]</sup> Wird das metallorganische Allylierungsreagenz *in situ* erzeugt und verbraucht, und nicht wie bei der zweistufigen *Grignard*-Reaktion isoliert, so bezeichnet man die Reaktion vom *Barbier*-Typ. Initiiert durch die Erkenntnisse von *Wolinsky*,<sup>[191]</sup> einer ersten erfolgreichen *Barbier*-Typ-Allylierung von Carbonylverbindungen im protischen Milieu durch Verwendung von Zink und Allylbromid, folgte eine Reihe von Arbeiten, die das große Potential dieses Reaktionstyps erahnen ließen.<sup>[192-196]</sup>

Indium-vermittelte Allylierungsreaktionen zeichnen sich im Vergleich zu den analogen Zink- oder Zinn-vermittelten Umsetzungen durch erhöhte Reaktionsgeschwindigkeiten, höhere Ausbeuten und höhere Stereoselektivitäten aus. Dies wird durch den Vergleich der ersten Ionisierungspotentiale der Metalle begründet. Bei Indium liegt es bei 5.79 eV (Zn:  $I_0 = 9.39$  eV, Sn:  $I_0 = 7.34$  eV) und damit im Bereich der reaktiven Alkalimetalle (Na:  $I_0 = 5.12$  eV). Im Gegensatz zu den Alkalimetallen reagiert Indium jedoch nicht mit Wasser und Laugen und bildet an der Luft auch keine Oxide aus.<sup>[197-199]</sup> Deswegen benötigt die Indium-vermittelte Allylierung i.d.R. keine zusätzliche Unterstützung wie Säure- (HCl, HBr bzw.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ) oder Wärmeaktivierung. Auch eine Ultraschallaktivierung ist nicht notwendig, weil die sonochemische Unterstützung letztlich auf das damit verbundene Erosionsphänomen zurückzuführen ist, welches eventuell vorhandene passivierende Oxidschichten oder Verunreinigungen von der Metalloberfläche ablöst und somit neue reaktive Zentren zur Verfügung stellt.<sup>[200,201]</sup>

Während besonders Aldehyde (aber auch Ketone) gute Substrate für die Metall-vermittelte *Barbier*-Typ-Allylierung darstellen, verhalten sich weniger elektrophile funktionelle Gruppen

wie Ester-, Carboxy- oder Amidgruppen völlig inert.<sup>[196,198,202]</sup> systematische Arbeiten von *Li* und *Chan* veranschaulichten die überragenden Eigenschaften der Indium-vermittelten *Barbier*-Reaktion.<sup>[203]</sup>

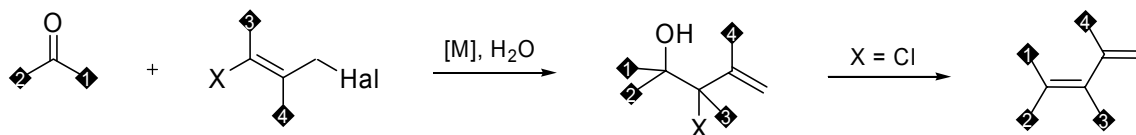


Abb. 32. Allgemeines Beispiel einer nucleophilen *Barbier*-C-Allylierung mit Folgereaktion<sup>[203,204]</sup>

Die Qualität der In-vermittelten Allylierungsreaktion zeichnet sich durch hohe chemische Ausbeuten sowie gute Stereo- und Regioselektivität aus, wodurch der Einsatz des relativ kostspieligen Indium-Pulvers gerechtfertigt wird. Ein bimetallisches System mit preiswertem elementarem Aluminium als Reduktionsmittel bietet eine elegante Option, so dass 4-6 mol%  $\text{InCl}_3$  ausreichen, um ein permanent aktives Allylindium-Reagenz *in situ* zu generieren.<sup>[205]</sup> Die Verwendung von Indium bei Allylierungsreaktionen birgt allerdings neben den erwähnten Vorteilen auch Probleme. So ist die Abtrennung der im Reaktionsverlauf gebildeten, gut wasserlöslichen Indiumsalze von den in der Regel ebenfalls gut wasserlöslichen Produkten nicht unproblematisch. *Warwel* entwickelte jedoch kürzlich alternativ zu den herkömmlichen Aufarbeitungen wie den Zusatz von Filterhilfsmittel (Kieselgur etc.) durch Fällen der Indiumphosphate aus neutraler Lösung und deren Zentrifugation eine neue, hoch effektive Reinigungsmethode.<sup>[206]</sup>

Die acyclische Stereoselektion der nucleophilen Addition an eine Carbonyl-Gruppe mit benachbartem chiraalem Zentrum kann durch die *Cram*'sche Regel vorhergesagt werden.<sup>[197,198,207]</sup> Enthält die eingesetzte Carbonylverbindung zusätzliche Chiralitätszentren, so stehen beide Halbräume der Carbonylverbindung in diastereotopem Verhältnis zueinander. Bei der Allylierung, die ein prochirales in ein neues chirales Zentrum umwandelt, kann das Allylierungsreagenz sowohl von der *re*- als auch von der *si*-Seite angreifen. Die dabei entstehenden diastereotopen Übergangszustände besitzen unterschiedliche Energien, und die Diastereomeren werden deshalb im Verlauf der Reaktion in unterschiedlichen Mengen gebildet. Die Präferenz einer asymmetrischen Induktion bei  $\alpha$ -Hydroxycarbonylverbindungen zur *threo*-Konfiguration kann durch einen Chelat-Komplex begründet werden.<sup>[207-209]</sup> Während das cyclische *Cram*-Modell in protischem Medium umstritten ist,<sup>[190]</sup> gilt das *Felkin-Anh*-Modell insbesondere für Umsetzungen mit geschützten Kohlenhydraten als plausibler und zuverlässiger.<sup>[210-212]</sup>

Mittels Indium-vermittelter Allylierung des ungeschützten Glucopyranosylacetons  **$\beta$ -34** sollten entsprechende Homoallylkohole zugänglich gemacht werden. Aufgrund der geringeren Reaktivität der Keto- *versus* Aldehydfunktion wurde diese Umsetzung in Analogie zu Untersuchungen von *Whitesides*<sup>[213,214]</sup> und *Warwel*<sup>[206]</sup> in einem aciden Lösungsmittelsystem (EtOH/0.1 M HCl<sub>(aq)</sub> = 10:1) durchgeführt. Basierend auf der Annahme, dass eine Carbonylprotonierung den elektrophilen Charakter erhöht, sollten sich somit deutlich verkürzte Reaktionszeiten realisieren lassen. Trotz Erwärmung, Ultraschallaktivierung und überstöchiometrischen Anteilen an Indium und Allylbromid gelang die Isolierung des gesuchten Produkts **120** (*dr* = 7:5) bei einem Umsatz von 51% lediglich mit 13%iger Ausbeute durch direkte Säulenchromatographie des Rohgemischs. Aus der Zink-vermittelten Allylierung mit stark verlängerten Reaktionszeiten konnte dagegen kein **120** erhalten werden. Das peracetylierte  **$\beta$ -2** erforderte Modifikation der Reaktionsbedingungen durch Zuhilfenahme von Cosolvenzien (EtOH, THF), ermöglichte aber so eine etwas vereinfachte Abtrennung der Indiumsalze (Filtration über Kieselgur) und chromatographische Separation der Produkte. Mit Indium wurden die Addukte **121** (*dr* = 2:1, 81% Umsatz) in 54% Ausbeute und mit Zink (*dr* = 3:2, 59% Umsatz) in immerhin noch 35% Ausbeute neben unverbrauchtem Edukt erhalten (Abb. 33).

Aus einer Carbonylfunktionalität lassen sich bekanntermaßen mit 1,3-Dihalogenpropenen direkt Butadiene generieren (Abb. 32).<sup>[203]</sup> Die Reaktivität der Halogene nimmt in der Folge Iodid > Bromid > Chlorid ab und Bromid stellt den besten Kompromiss aus Reaktivität und Stabilität gegen Solvolyse dar.<sup>[198,203]</sup> Demnach wurde zunächst aus Kostengründen 1,3-Dichlorpropen in einer Zn-vermittelten Reaktion eingesetzt, ohne eine zu erwartende Dienverbindung charakterisieren zu können (Abb. 32). Lediglich ein Additionsprodukt **122** (8%, *dr*<sub>(3-H)</sub>  $\approx$  6:3:2:1, 51% Umsatz) – anhand des Massenspektrums (ESI): *m/z* = 487.2/489.2 (3:1) [M + Na]<sup>+</sup> als Chlorhydrin erkannt – wurde isoliert, was auf einen S<sub>E</sub>'-Angriff, also einen  $\gamma$ -Angriff des Carbonyl-Kohlenstoffs, schließen ließ (Abb. 32).<sup>[204]</sup>

Daher wurde in Folge das reaktivere, aber Hydrolyse empfindlichere 1-Iod-3-chlor-2-propen (**123**, 98%, *E/Z* = 1:2, V.3) durch nucleophile Substitution von 1,3-Dichlorpropen mit Natriumiodid in Aceton<sup>[215]</sup> synthetisiert. Bei **123** kann die unterschiedliche Reaktivität der Halogenide ausgenutzt werden, um die Monoaddukte (Chlorhydrine) gezielt in 1,3-Butadiene oder Vinyloxirane zu überführen.<sup>[204]</sup> Aus einer Zink-vermittelten Allylierung mit HBr<sub>(aq)</sub>/**123** und einer Reaktionszeit von 48 h im Ultraschallbad konnte ein Butadienderivat **124** (2%, *E/Z* = 5:2) in geringen Mengen nach chromatographischer Aufreinigung an Kieselgel identifiziert

und durch das Kopplungsschema ( $J_{1a,1b} = 1.7$ ,  $J_{1a,2} = 16.8$ ,  $J_{1b,2} = 10.5$ ,  $J_{2,3} = 10.7$  Hz, Abb. 33) eindeutig charakterisiert werden. Wegen der 4,4-Disubstitution und der damit fehlenden  $J_{3,4}$ -Kopplungskonstante wurde eine Zuordnung des *cis/trans*-Verhältnisses nur spekulativ den literaturbekannten Erkenntnissen folgend zugunsten des thermodynamischen *E*-Produkts vorgenommen.<sup>[204]</sup>

Eine Umsetzung dieses *E/Z*-Gemisch **124** in einer *Diels-Alder*-Reaktion mit Maleinsäureanhydrid als Dienophil in Toluol/Rückfluss wurde über einen Zeitraum von zwei Tagen hinweg versucht (DC-Kontrolle),<sup>[216,217]</sup> aus der tatsächlich neben einem nicht näher identifizierten Nebenprodukt ein Gemisch aus zwei diastereomeren Tetrahydroisobenzofuran-1,3-dionen **125** (14%, *dr* = 1:1) säulenchromatisch isoliert werden konnte. Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum bestätigte eindeutig den unveränderten Kohlenhydratanteil (V.3), während die Massenanalyse (MS (ESI):  $m/z = 549.1$   $[M + K]^+$ ,  $469.1$   $[M + H - C_2H_2O]^+$ ) die Cycloaddukte untermauerte. Es könnte sich dabei um entsprechende *exo/endo*-Produkte handeln, doch aufgrund des quartären C-Atoms an der 4-Position von **125** konnte dies letztendlich nicht bestätigt werden. Höhere Konzentrationen der Reaktionspartner führten im Fall der Zuckerkomponenten bei früheren Versuchen in Toluol/Rückfluss schnell zur Zersetzung, verdünnte Lösungssituationen aber minimieren bei *Diels-Alder*-Additionen die Ausbeute.

Wegen der unzureichenden Ausbeute an Dienverbindung **124** wurde ausgehend vom Homoallylalkohol **121** in Anlehnung an eine alternative Syntheseroute (KHSO<sub>4</sub>, H<sup>+</sup><sub>[kat.]</sub>/Toluol, Δ, 3 d) versucht,<sup>[218]</sup> diese 1,3-Dienstruktur zu verwirklichen. Anhand der Zunahme olefinischer Signale im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum des Rohgemisches hatten sich scheinbar neue Diene jedoch nur mit geringer Regio- und Stereoselektivität gebildet. Eine Vereinheitlichung und damit eindeutige Trennung und Charakterisierung der Fraktionen ( $R_f = 0.68, 0.38, 0.11$  in Cy/EtOAc = 1:1) nach chromatographischer Trennung erlaubte jedoch keine Strukturzuordnung aus den <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren. Andere ähnlich literaturbekannte Reaktionen (SOCl<sub>2</sub>, py, 0°C, 3 h) ergaben unspezifische Produktgemische aus *E/Z*-1,3-Dienen und regioisomeren 1,4-Dienen.<sup>[219]</sup> Weitere Versuche am Wasserabscheider mit **121** mit *p*-TosOH oder (*p*-Tos)<sub>2</sub>O mit *p*-Chinon oder I<sub>2</sub><sub>[kat.]</sub> (55°C, 100mbar) blieben ergebnislos. Als weitere Option könnte die zweistufige Syntheseroute aus Umsetzung mit *p*-TosCl zum Tosylat und anschließender Eliminierung eingesetzt werden.

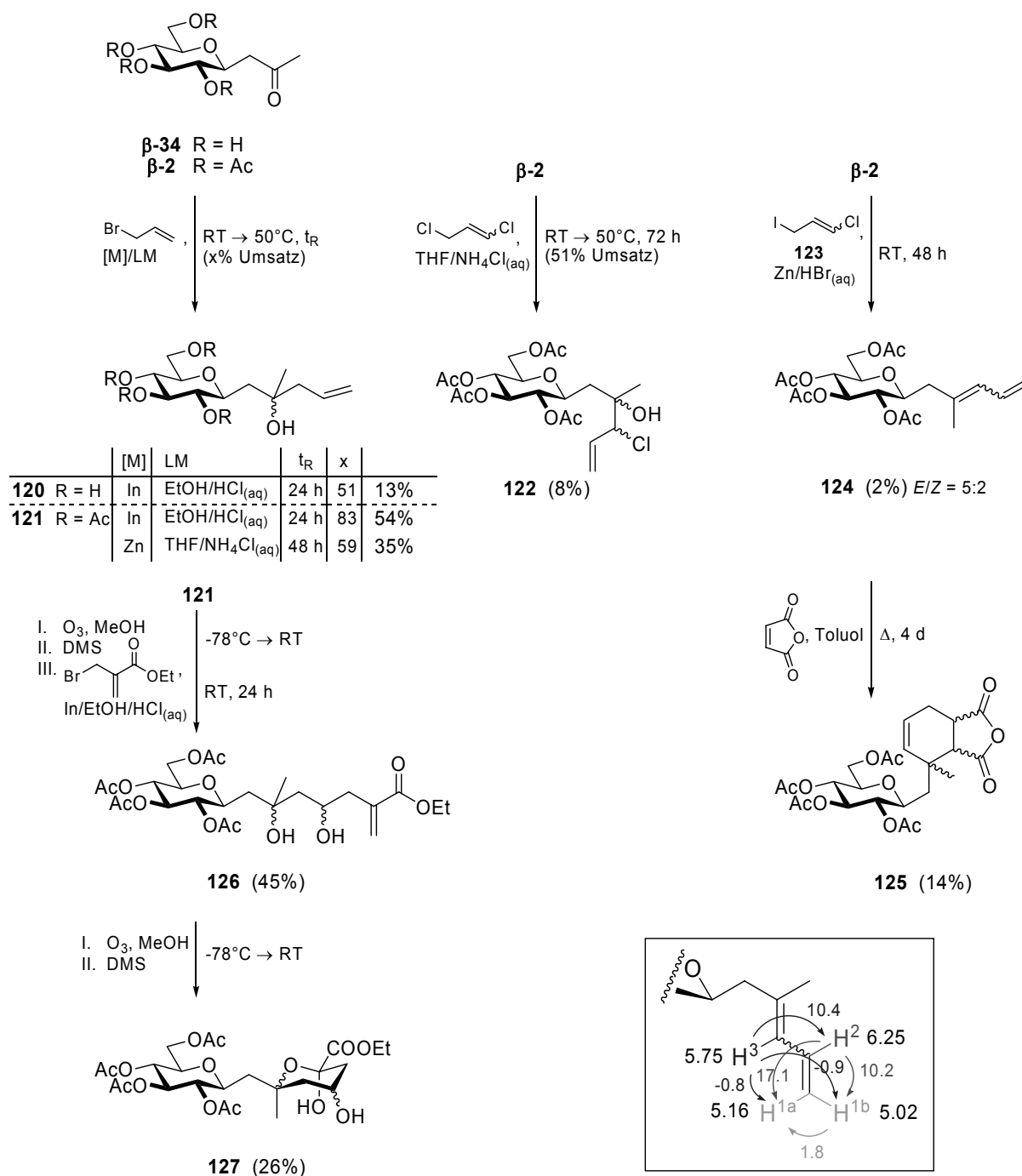


Abb. 33. Metall-vermittelte Allylierung mit verschiedenen Nucleophilen und resultierende Folgeprodukte

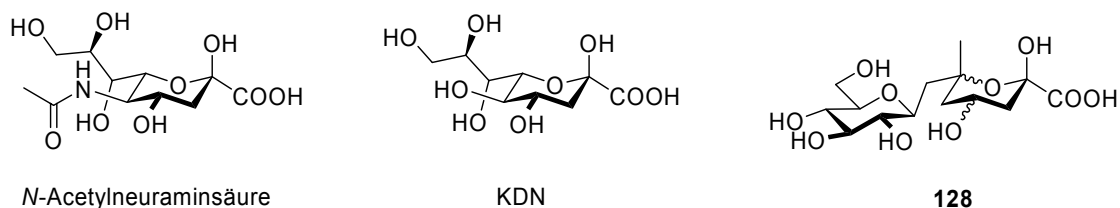
Das gut zugängliche  $\alpha,\alpha$ -Dialkylallylcarbinol **121** erlaubt ein effizientes und variables Konzept zur Synthese von komplexen, biologisch relevanten Kohlenhydratstrukturen wie z.B. Sialinsäure durch stereodivergenten *de novo*-Aufbau (Abb. 34). Aus glycosylierten Hydroxyaldehyden können durch chemische und anschließende enzymatische Kettenverlängerung mit *DHAP-Aldolasen* hochdiverse Strukturen hergestellt werden.<sup>[220-222]</sup> Angelehnt an dieses Konzept wurde versucht nach Ozonolyse und reduktiver Aufarbeitung mit DMS durch eine

erneute Indium-vermittelte *Barbier*-Reaktion mit  $\alpha$ -Brommethylacrylsäureethylester<sup>[223]</sup> eine Kettenverlängerung zum polyhydroxylierten Acrylsäureester **126** (45%,  $dr_{(C-3)} \approx 5:1:1:1$ ) zu erreichen. Die Zusammensetzung des Diastereomerengemischs konnte im Rahmen der  $^{13}\text{C}$ -Genauigkeit an den gut aufgelösten C-3-Signalen determiniert, die Struktur am Hauptprodukt aber eindeutig durch  $\delta_{\text{H}} = 6.21\text{--}6.17$  (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{a}}$ ),  $5.63\text{--}5.58$  (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{b}}$ ) ppm verifiziert werden. Die bevorzugte Verwendung des Methyl- $\alpha$ -(brommethyl)-acrylat als Allylierungsreagenz begründete sich in dessen leichter Zugänglichkeit aus preiswerten Grundchemikalien, wie (Para)Formaldehyd und Phosphonoessigsäuretriethylester in Gesamtausbeuten von 65%.<sup>[224]</sup>

Ozonolyse der Addukte **126** und reduktive Aufarbeitung führt wegen spontaner Cyclisierung zu den 3-Desoxy-ulonsäurederivaten **127**, welche durch säulenchromatographische Reinigung an Flash-Kieselgel in noch befriedigender Ausbeute (26%) isoliert werden konnten. Das signifikante Signal der *exo*-Methylen-Protonen im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum (Hauptkomponente:  $\delta_{\text{C}} = 126.7$  ppm) war verschwunden und das C-2 Signal von  $\delta_{\text{C}} = 136.3$  ppm auf 95.6 ppm verschoben, was sehr gut mit der erwarteten Acetalstruktur in Einklang steht.

Die zur Klasse der 3-Desoxy-2-ulosonsäuren gehörenden Sialinsäuren stellen eine besonders wichtige Gruppe von Signalzuckern in Bakterien, tierischen Zellen und Körperflüssigkeiten dar. Häufige Vertreter sind die *N*-Acetylneuraminsäure (*N*-Acetyl-5-amino-3,5-didesoxy-D-glycero-D-galacto-2-nonulopyranulosonsäure, bis zu 25% in den Unterkieferspeicheldrüsen enthalten)<sup>[206]</sup> und die an C-5 durch eine Hydroxylgruppe modifizierte Ketodesoxy-nonulosonsäure (KDN) (Abb. 34). Als terminal exponierte, hauptsächlich  $\alpha$ -ketosidisch gebundene Komponenten von Oligosacchariden, Glycoproteinen und -lipiden beruhen ihre biologischen Funktionen in erster Linie auf der Erkennung ihrer negativen Ladung auf den Zelloberflächen von Bakterien, Viren und Tumorzellen. Wichtige biologische Phänomene stellen die wirkungsvolle Blockierung von Antigen-Strukturen und Erkennungsmarker auf Zelloberflächen,<sup>[225]</sup> die Hinderung der direkten Aggregation der Zellen durch elektrostatische Abstoßung, ihr Einfluss auf die Viskosität von Körperflüssigkeiten und ihre Rolle als biologische Rezeptoren dar.

Eine einfache Modifikation der Sialinsäurereste an C-9-Position kann den Abbau einer terminalen Sialinsäureeinheiten vom Oligosaccharid durch *Sialidasen* verhindern und somit z.B. einer Anheftung des Influenza A-Virus vorbeugen.<sup>[226]</sup> Vor solch einem Hintergrund gewinnt auch die modifizierte Ketodesoxynonulonsäure **128** für biologische Tests an Bedeutung.

Abb. 34.  ${}^2C_5$ -Konformation von Sialinsäuren im Vergleich mit **128**

Obwohl beim *Felkin-Anh*-Modell, das für geschützte  $\alpha$ -unfunktionalisierte Kohlenhydrate wie  **$\beta$ -2** plausibel erscheint, im Übergangszustand der größte Rest senkrecht zur C=O-Doppelbindung orientiert ist und in beiden möglichen Konformationen praktisch keine Differenzierung des nucleophilen diastereogenen Angriffs ( $109^\circ$  Winkel, *Dunitz-Bürgi*-Einflugbahn) scheint, ließ sich trotzdem eine geringe diastereofaciale Selektivität [ $dr^{\text{In}} = 2:1$  ( **$\beta$ -2**),  $dr^{\text{Zn}} = 3:2$  ( **$\beta$ -2**),  $7:5$  ( **$\beta$ -34**)] realisieren. Diese Induktion könnte jedoch durch die Ausbildung eines sechsgliedrigen-Chelats zwischen dem Allyl-Indium-Reagenz und der Nonulose  **$\beta$ -2** (Ketonsauerstoff und  $\beta$ -ständiger Ringsauerstoff, asymmetrische 1,4-Induktion) auf Grundlage des cyclischen *Cram*-Chelat-Modells erklärt werden. Denn sind am benachbarten Zentrum Substituenten mit Heteroatomen vorhanden, besteht die Möglichkeit einer Fixierung der Konformation mit Metallionen des Nucleophils und eines Angriffs von der am wenigsten gehinderten Seite. Im Fall der acetylierten Verbindung  **$\beta$ -2** mit einer auf der *si*-Seite befindlichen Acetylgruppe erscheint der Angriff des Allylanions somit von der *re*-Seite zum *R*-Produkt wahrscheinlicher. Eine Metall-Chelatbildung über die planare C=O-Gruppe und den Sauerstoff an 2-Position des Zuckers könnte eine zweite Alternative darstellen, die aufgrund eines siebengliedrigen Cyclus und der sterischen Hinderung der Acetylgruppe weniger bevorzugt sein wird.

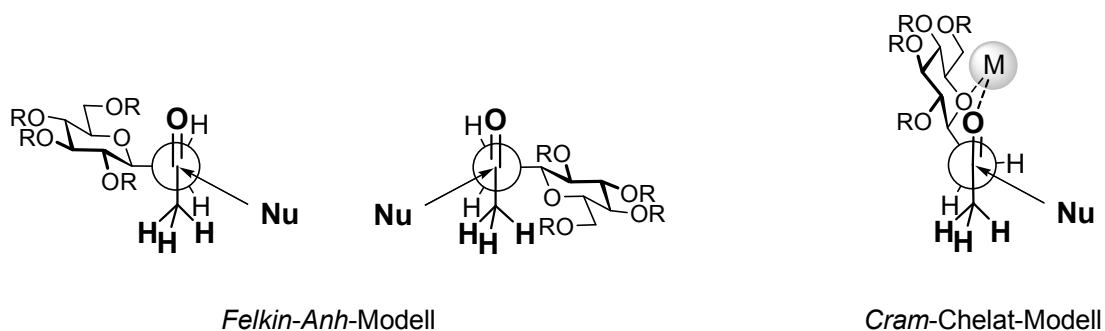


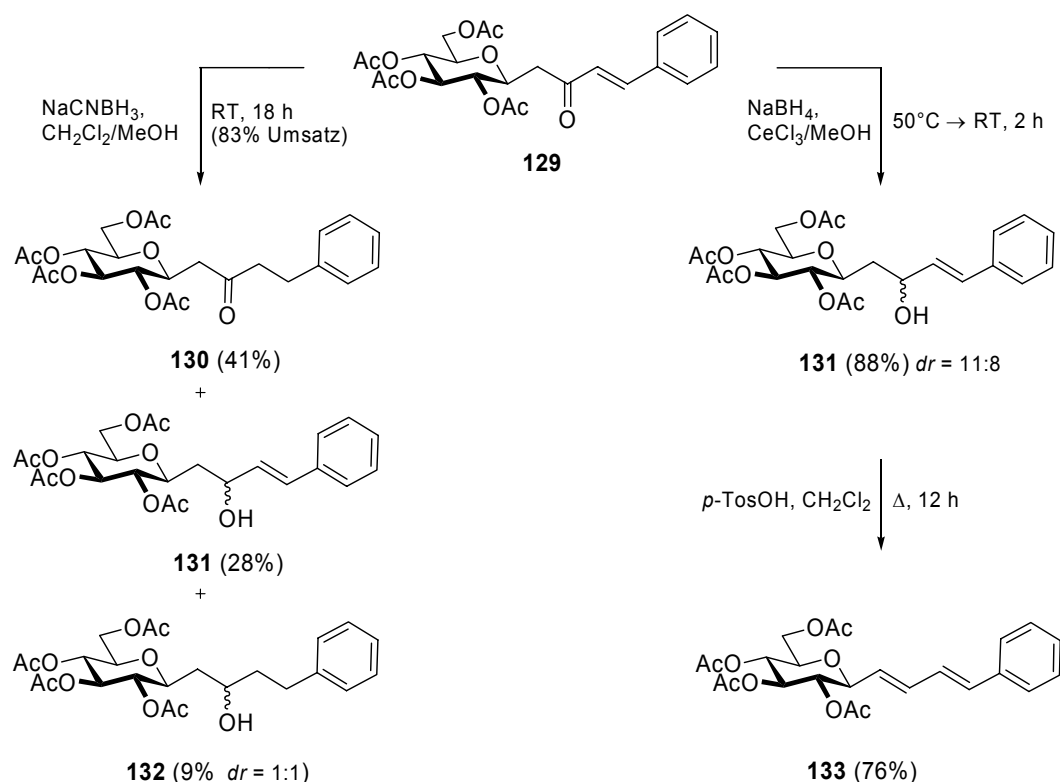
Abb. 35. Skizze einer möglichen Stereokontrolle über einen Chelat-Effekt



Einfache computergestützte, abschätzende Kraftfeldrechnungen (Chem3D Ultra 8.0) zur räumlichen Struktur von  $\beta$ -D-Glucopyranosylpropanon  **$\beta$ -2** ohne Berücksichtigung intermolekularer Wechselwirkungen oder Lösungsmittelleffekte unterstützten auch die Interpretation eines bevorzugten *re*-Angriff aufgrund der sterischen Hinderung der C-6-Acetylgruppe ( $\Rightarrow R:S = 2:1$ ).

### 2.3 Synthese eines all-*trans*-Olefins

Eine gekreuzte Aldolkondensation von  **$\beta$ -2** mit Benzaldehyd am Wasserabscheider hatte hoch regioselektiv das linear verknüpfte Chalcon **129** ergeben in Form eines farblosen Feststoffes in 80%iger Ausbeute. Die vinyliche Kopplungskonstante von  $J = 16.2$  Hz sprach eindeutig für die erwartete, stabilere *E*-Konfiguration der Doppelbindung.<sup>[113]</sup> Dieses Michael-System schien ebenfalls hervorragend als Ausgangspunkt einer Diensynthese geeignet über die Hydrierung der Carbonylfunktion mit anschließender H<sub>2</sub>O-Eliminierung verlaufen sollte. Als Reduktionsmittel bot sich dabei gängigerweise NaBH<sub>4</sub> an, da es im Vergleich zu LiAlH<sub>4</sub> intramolekulare NO<sub>2</sub>-, Cl-, COOR-, CN-Funktionalitäten etc. toleriert und in Wasser und alkoholischen Solvenzien verwendbar ist. Um die Regioselektivität durch Reaktivitätserniedrigung weiter zu erhöhen, wurde zunächst die  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonylverbindung **129** mit Natriumcyanoborhydrid versetzt (abs. MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 1:2). Das resultierende und chromatographisch separierte Produktgemisch beinhaltete als Hauptprodukt die Carbonylverbindung **130** (41%), was bei nicht vollständigem Umsatz (83%) nicht auf der Grundlage überschüssigen Reagenz erklärbar, sondern eher eine Folge der ursprünglichen 1,4-Reduktionspräferenz von NaBH<sub>3</sub>CN ist.<sup>[227-230]</sup> Neben dem gesuchten 1,2-reduzierten Produkt **131** (28%) wurden noch die diastereomeren Alkohole **132** (9%, *dr* = 1:1) als Folgeprodukte von **130** durch weitere Hydrierung isoliert. Diese vollständig hydrierten Verbindungen **132** hätten einen Reagenzüberschuss als Ursache erwarten lassen ( $d_C = 71.2$  (C-2), 44.3 (C-3), 38.6/38.4 (C-1), 28.8/28.4 (C-4) ppm; MS (EI):  $m/z$ : 480 [M]<sup>+</sup>), doch die selektive Hydrierung der Doppelbindung bei **130** sprach für das Fehlen einer Regiokontrolle ( $\delta_C = 205.4$  (C-2), 44.3 (C-3), 43.6 (C-1), 28.3 (C-4) ppm, MS (EI):  $m/z$ : 479 [M + H]<sup>+</sup>).

Abb. 36. Versuche zur regioselektiven Hydrierung/Eliminierung des Chalcones **129**

Lanthanoidchloride ( $\text{LnCl}_3$ ) sind bekanntermaßen effiziente Katalysatoren für die regioselektive 1,2-Reduktion von  $\alpha$ -Enonen mit  $\text{NaBH}_4$  in methanolischer Lösung.<sup>[231]</sup> Mechanistische Interpretationen sehen die katalytische Rolle des  $\text{Ln}^{3+}$ -Ions hauptsächlich in der partiellen  $\text{BH}_4^-$ -Zerstörung mit dem hydrolytischen Solvenz. Die entstandenen Monoalkoxyborhydride scheinen verantwortlich für die veränderte Regioselektivität in Abhängigkeit des verwendeten Lanthanoidions. Mit Hilfe von  $\text{Ce}^{3+}$ -Ionen und  $\text{NaBH}_4$  in abs. Methanol gelang innerhalb von 2 h die regioselektive 1,2-Reduktion und chromatographische Isolierung des Allylalkoholderivats **131** in guten Ausbeuten (88%,  $dr = 11:8$ ). Die Struktur ist eindeutig durch die Kopplungskonstanten von  $J_{2,3} = 5.8/6.8$ ,  $J_{2,4} = 0.9$ ,  $J_{3,4} = 15.8$  Hz (für die *E*-Konfiguration) und die  $^{13}\text{C}$ -NMR Signale bei  $\delta_{\text{C}} = 132.3/131.5$  (C-4),  $130.9/130.1$  (C-3) ppm (signalisieren den Erhalt der Doppelbindung) verifiziert. Das bestimmte Diastereomerenverhältnis  $\neq 1$  kann seine Ursache in dem oben erwähnten Effekt einer Chelatbildungsmöglichkeit mit den Übergangsmetallionen haben (III.2.2 Abb. 35). Durch Erhitzen am Wasserabscheider mit katalytischen Mengen an *p*-Toluolsulfonsäure ließ sich **131** problemlos in das (all-*trans*)-4-Phenyl-1-glucosylbutadien **133** (76%) überführen. Die Kopplungskonstanten ( $J_{1,1'} = 7.6$ ,  $J_{1,2} = 15.2$ ,  $J_{2,3} = 10.5$ ,  $J_{3,4} = 15.7$  Hz und MS-Daten (ESI):  $m/z$ : 483.2  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ) untermauern die Struktur und Konfiguration hinreichend.

Ausgehend von D-Glucose wurde damit das konjugierte C-glycosidische System **133** in „nur“ vierstufiger regio- und stereoselektiver Synthese mit einer Gesamtausbeute von 45% aufgebaut. Diese Synthesesequenz bietet eine praktikable Perspektive für den erfolgreichen Aufbau von heterocyclischen Verbindungen, und das Butadien **133** wird in weiterführenden Arbeiten z.B. mittels *Diels-Alder*-Reaktionen mit Azoverbindungen weiter umgesetzt.

## 2.4 Tunicamycin-Analogen

Die kompetitive Hemmung von *Glykosyl-Transferasen* hat sich als effektive Möglichkeit zur Bekämpfung bakterieller Erkrankungen herausgestellt.<sup>[8]</sup> Eine prominente Klasse dieser Antibiotika sind die Tunicamycine (Abb. 37). Sie blockieren im ersten Schritt des Dolichol-Cyclus die Übertragung eines GlcNAc-1-Phosphat-Restes von UDP-GlcNAc auf Dolicholphosphat. Die Inhibitionskonstante im nanomolaren Bereich ist auf eine Art Chelat-Effekt zurückzuführen, da Tunicamycin sowohl die Bindungsstelle des UDP-GlcNAc-Substrats als auch die des Dolicholphosphats besetzt („Bisubstrat-Inhibitor“).

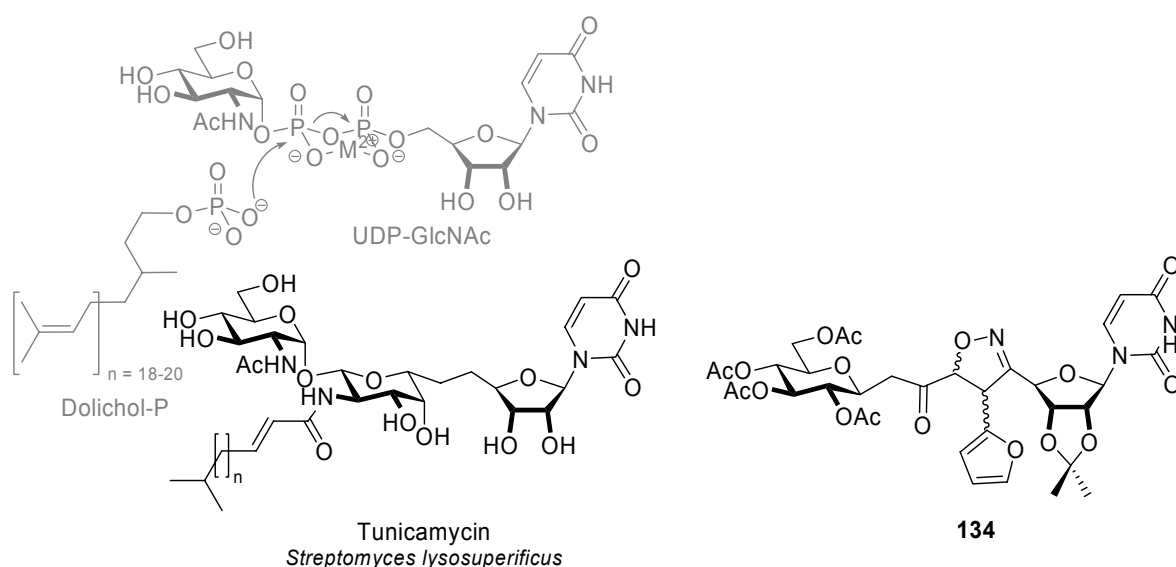


Abb. 37. Dolichol-Transfer, Tunicamycin und angestrebtes Mimetikum

Während Tunicamycin aus *Streptomyces*-Arten isoliert werden kann, erscheint es von Interesse, strukturell ähnliche Verbindungen wie das Isoxazolinderivat **134** auf synthetischem

Weg herzustellen, um deren pharmakologische Wirksamkeit untersuchen zu können.<sup>[232,233]</sup> Das ganze Potential dieses langkettigen Monosaccharids (»higher-carbon monosaccharide«) käme besonders nach der Reduktion des  $\Delta^2$ -Isoxazolins z.B. zum  $\beta$ -Hydroxyketon zur Geltung.<sup>[234,235]</sup> Auch der Furanring könnte durch oxidative Abbaureaktionen etc. zur weiteren Derivatisierung genutzt werden.<sup>[236]</sup>

Als Syntheseweg wurde eine konvergente Route gewählt, die den Isoxazolinring durch eine 1,3-dipolare Cycloaddition im letzten Schritt aufbaut (Abb. 38). Um die Hydrophilie des Uridins als Grundkörpers zu erniedrigen und um im weiteren Syntheseverlauf eine Oxidation der sekundären Alkohole auszuschließen, wurde das *cis*-Diol durch eine Isopropylidengruppe geschützt. Dies wurde durch saure Umacetalisierung mit 2,2-Dimethoxypropan erreicht,<sup>[237]</sup> worauf säulenchromatographische Reinigung Elution an Kieselgel ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Aceton} = 2:1$ ) **135** als farbloses Pulver ergab (54% Ausbeute).

Die anschließende Umsetzung zum 5'-Oxim **137**<sup>[238]</sup> kann durch eine zweistufige Synthese über den Aldehyd **138** mittels *Dess-Martin-Oxidation*<sup>[239]</sup> oder alternativ dazu einstufig ohne Isolierung des labilen Aldehyds erfolgen.<sup>[240]</sup> Letzteres Syntheseprotokoll wurde nach dem Muster einer Reaktion des benzoylgeschützten Adenosins auf das isopropylidengeschützte Uridin **135** übertragen und lieferte eine 59%ige Ausbeute des gesuchten Oxims **137** (*trans/cis* = 4:1, entspricht der Literaturdaten). Durch *Moffatt-Oxidation* wurde dabei zuerst die 5'-OH-Gruppe oxidiert und ohne Aufarbeitung mit Hydroxylamin-Hydrochlorid und Pyridin als Base zum Oxim umgesetzt. Ähnlich wie bei der *Swern-Oxidation*<sup>[241]</sup> war dabei das eigentlich oxidierende Reagenz eine durch DCC aktivierte Form von DMSO. Es herrscht allerdings noch keine Klarheit, ob es sich dabei um ein Alkoxysulfoniumion oder um ein Alkoxysulfoniumylid handelt.<sup>[168]</sup>

Die Aldolkondensation von  **$\beta$ -2** (III.3.4) zur ungesättigten Carbonylverbindung **136** wurde in modifizierter Form mit dem hitzeempfindlichen Furfural und 4 Å-Molekularsieb praktiziert, um freiwerdendes Wasser aus dem Gemisch zu entfernen. Nur so konnte das eindeutig *E*-konfigurierte Chalcon ( $J_{1,1'} = 15.8$  Hz) in sehr guter Ausbeute (90%) erhalten werden. Die analoge Aldolkondensation mit frisch destilliertem Glyoxalsäure-*n*-butylester (laut  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum mit monomerem Aldehydanteil von <10%) zeigte wegen möglicher Oligomerisierung keinen Umsatz. Eine endständige (geschützte) Säurefunktion im Chalcongerüst mit letztendlich höherer Strukturverwandschaft des Tunicamycin-Analogon zum Phosphat

konnte somit bisher nicht direkt realisiert werden, ließ sich aber durch nachträgliche Oxidation des Furans verwirklichen.

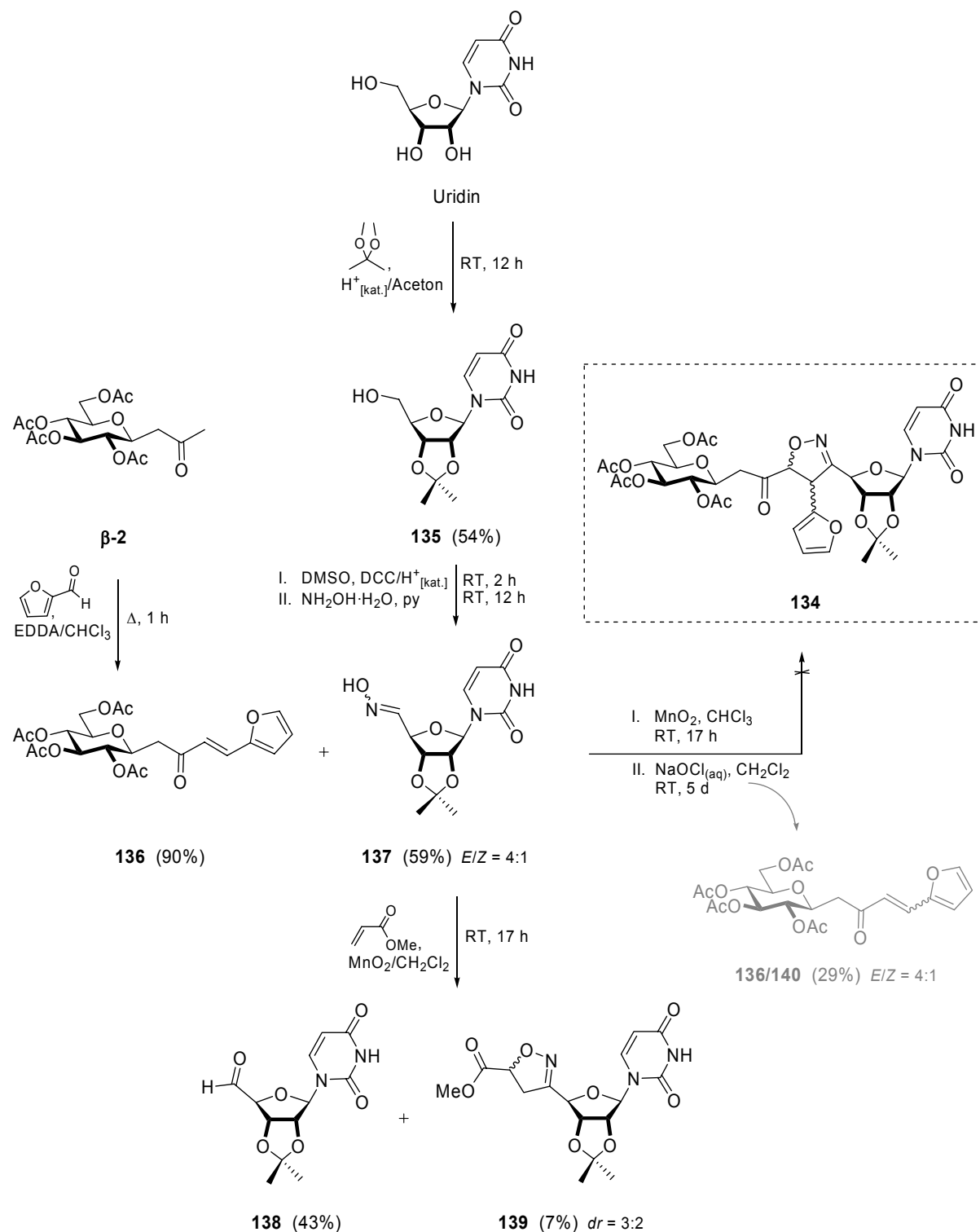


Abb. 38. Konvergente Synthese zum Tunicamycin-Analogon (**134**)

Die C-Glycosidkomponente **136** wurde nun als Dipolarophil mit dem Oxim **137** in einer 1,3-dipolaren Cycloaddition zum gewünschten Zielmolekül **134** eingesetzt (Abb. 38), wobei die

Bildung des Nitriloxids *in situ* aus dem Oxim *via* Hydroximoylchlorid mit z.B. Chlor, NaOCl oder *N*-Chlorsucchinimid als Chlorierungsmittel und anschließender Eliminierung von Chlorwasserstoff erreicht werden kann. Eine Alternative verläuft über Radikalspezies, die mit anorganischen Oxidationsmitteln wie Pb(OAc)<sub>4</sub>, K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub> oder MnO<sub>2</sub> erzeugt werden können.<sup>[242]</sup>

Bei der Generierung des Nitriloxids mit Natriumhypochlorit konnte jedoch trotz langer Reaktionszeiten kein Umsatz festgestellt werden.<sup>[243]</sup> Weder die Spektren des Rohgemischs noch aller separierten Fraktionen ließen Rückschlüsse auf das Entstehen eines Isoxazolins zu. Neben partieller Deacetalisierung wurde bei der Eduktrückgewinnung auch eine Tendenz zur *E/Z*-Isomerisierung beobachtet (**140**:  $J_{1,1'}$  = 12.8 Hz) (**136** → **136/140**, 29%, *E/Z* = 4:1, V.3).

Nach Herstellung des 2',3'-*O*-Isopropylidenuridins (**135**) über eine abgeänderte Methode (Aceton, kat. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>[konz.], 1.5 h, Ar)<sup>[244]</sup> mit einer verbesserten Ausbeute von 74% erfolgte nach analoger Umsetzung zum Oxim ein zweiter Cycloadditionsversuch diesmal mit MnO<sub>2</sub>.<sup>[242]</sup> In dieser Eintopfreaktion wurde nur der empfindliche Aldehyd **138**<sup>[245]</sup> als Hydrolyseprodukt charakterisiert ( $\delta_{\text{H}}$  = 9.44 (s, 1H, 5'-H) ppm mit  $J_{5,6}$  = 8.3 Hz,  $\delta_{\text{C}}$  = 199.3 (C-5') ppm). In einem Kontrollexperiment mit zehnfachem Überschuss Acrylsäuremethylester als Dienkomponente und dem Dipolarophil **137** wurde Isoxazoline **139** nur in schlechten Ausbeuten (7%, *dr* = 3:2) erhalten. Damit war zwar die Methodik verifiziert, doch auch die Gefahr der Nebenproduktbildung (**138**, 43%) klar verdeutlicht. Die Identität des Isoxazolins **139** ist anhand MS (ESI):  $m/z$ : 404.3 [M + Na]<sup>+</sup>, 380.0 [M – H]<sup>–</sup> und der entscheidenden Isoxazolinsignale bei  $\delta_{\text{H}}$  = 5.11/5.10 (dd, 1H, 5-H), 3.25 (m, 2H, 4-H<sub>2</sub>) ppm und  $\delta_{\text{C}}$  = 156.5/156.9 (C-3), 84.0/84.2 (C-5), 38.4 (C-4) ppm belegt.

Eine ungesättigte Zuckerkomponente kann in solchen Überschüssen nicht sinnvoll eingesetzt werden. Mit intermolekularen Nebenreaktionen am Uracil war außerdem zu rechnen, dies bedingte eher verdünnte Lösungen, was wiederum kontraproduktiv für eine Umsatzsteigerung ist. Ein Ribosederivat anstatt Uridin im Cycloadditionsschritt einzusetzen und nachträglich die Base einzuführen, bedeutet an dem Makromolekül eine weitaus aufwändigere Vorgehensweise, als die stereoselektive Synthese vom Ribosid zum Uridin allein schon ist.<sup>[246,247]</sup>

### 3. C-Nucleoside

Aktuell steht eine große Anzahl an Syntheseverfahren zu unterschiedlichen C-Nucleosiden zu Verfügung,<sup>[4,39,40,248,249]</sup> wobei die meisten biologisch aktiven Vertreter  $\beta$ -konfiguriert sind. So werden einige der C-Nucleoside durch Addition eines organometallischen Reagenz an ein Lacton präpariert, gefolgt von *Lewis*-Säure induzierter, hemiacetalischer Desoxygenierung (vgl. Abb. 43).<sup>[45,250]</sup> In vielen Fällen bereitet gerade der letzte Schritt Schwierigkeiten und schmälert die Ausbeuten und/oder Diastereoselektivitäten.<sup>[44,250,251]</sup> Eine allgemeingültige effiziente und diastereoselektive Methode wurde noch nicht entwickelt, und somit verlangen ganze C-Nucleosid-Klassen (z.B. Imidazolyl-, Benzimidazolyl- oder Indolyl-C-nucleoside) nach individuellen stereokontrollierten Synthesen.<sup>[252-254]</sup>

#### 3.1 Hantzsch-Synthese zu Thiazolen

Bei Überlegungen zur Umfunktionalisierung des  $a^1d^2$ -Systems eines Methylketons wurde zuerst die Umwandlung in ein 1-Halogenketon ( $a^1a^2$ ) als gängigen Baustein der Heterocyclensynthese ausgewählt. Eine regioselektive Bromierung der ungeschützten Startverbindung  **$\beta$ -34** zum labilen 1-Bromketons **141** nach *Withers*<sup>[27,28]</sup> konnte mit 56% Ausbeute nachvollzogen und leicht verbessert werden (Abb. 39). Letzteres eröffnete an sich schon eine neue Klasse an  $\beta$ -*Glucanase*-Inhibitoren. Entscheidend für die zielgerichtete Synthese erwies sich hierbei eine rasche Aufarbeitung und Chromatographie der Reaktionsansätze wegen der hohen Neigung des Produkts zu Folgereaktionen. Das signifikante Singulett bei  $\delta_H = 4.56$  (s, 2H, CH<sub>2</sub>Br) ppm und das Intensitätsverhältnis der beiden Basismassenpeaks bei MS (FD):  $m/z$ : 299/301 (1:1) [ $M_{H=D}$ ]<sup>+</sup> erlaubten keinen Zweifel an der Identität der 1-Bromverbindung.<sup>[113]</sup> Durch Cyclokondensation des 1-Halogenketons **141** mit Thioharnstoff (Abb. 39) als gutem Nucleophil im Sinne einer *Hantzsch*-Synthese<sup>[255]</sup> wurde das C-nucleosidische Aminothiazol verwirklicht, das nach Peracetylierung als **142** zur besseren chromatographischen Trennbarkeit in 37%iger Ausbeute isoliert wurde. Die NMR-Spektren, besonders das

charakteristische Singulett des Thiazolrings bei  $\delta_{\text{H}} = 6.68$  (s, 1H, 5-H) ppm und die Signale der  $\text{CH}_2$ -Brücke  $\delta_{\text{H}} = 2.90\text{--}2.75$  (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ) ppm sowie die Elementanalyse bestätigten die Struktur, und bekräftigten den Verbleib der anomeren Methylen-Gruppe.

Durch analoge Reaktionsführung sind so prinzipiell weitere Oxazol-, Thiazol- und Imidazol-Derivate zugänglich.<sup>[255]</sup> Der Strukturvergleich z.B. mit Thiazofurin legt eine pharmakologische Relevanz solcher Verbindungen nahe.

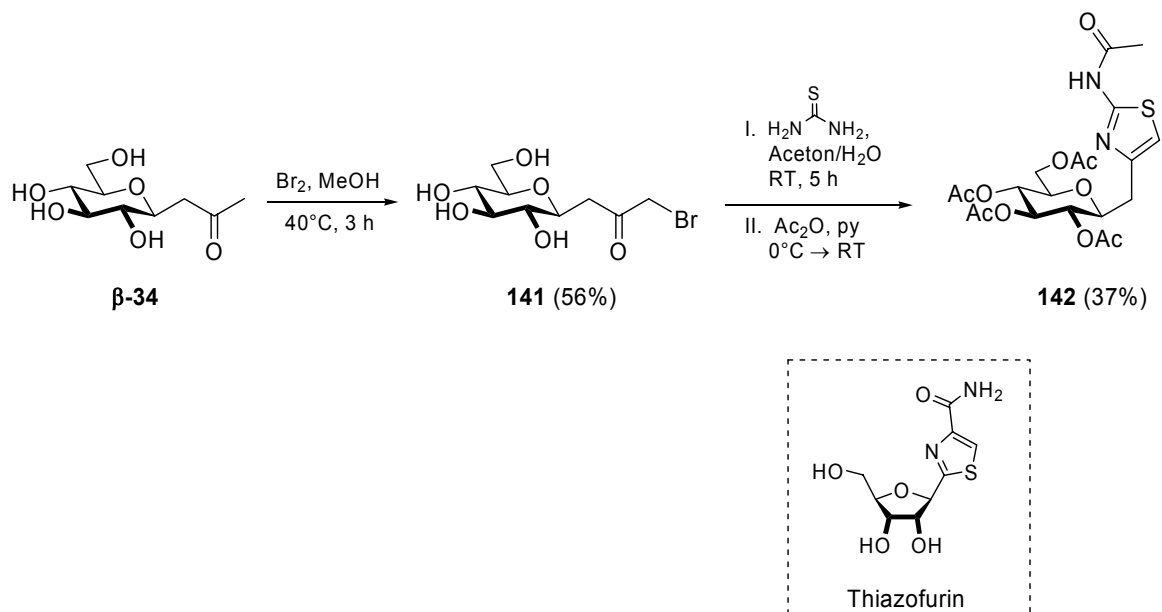


Abb. 39. Synthese eines C-nucleosidischen Aminothiazols

Thiazofurin ist ein potenter anti-Krebs-Wirkstoff in klinischer Testphase.<sup>[256]</sup> Sein therapeutisches Potential begründet sich durch eine Kombination aus Cytotoxizität und Wachstum anregende Aktivität.<sup>[257]</sup> Beide Effekte resultieren durch die Inhibition des Zielenzyms, der *Inosin-Monophosphat-Dehydrogenase* (IMPDH), was den Umfang der Guanin-Nucleotid-Synthese reduziert.



### 3.2 Pyrazole und Pyrimidine

Eine interessante Heterocyclensynthese ist die einstufige Transformation einer Ketonkomponente zu Pyrazolen, basierend auf der intermediären Bildung von Enaminketonen durch *tert*-Butoxybis(dimethylamino)methan (*Bredereck*-Reagenz) gefolgt von einer Cyclokondensation mit Hydrazin-Hydrat.<sup>[32]</sup> Die direkte Eintopfsynthese mit **β-2** (2 Äquivalente *Bredereck*-Reagenz, Toluol, 80-100°C, 20 h) führte unter regioisomerer Enolatbildung und nach anschließendem Erhitzen mit Hydrazin-Hydrat (MeOH, 2 h) ohne Isolierung der instabilen Zwischenprodukte und nach Peracetylierung zu einem 1:1-Gemisch der konstitutionsisomeren Pyrazole **143** und **144** (26% Gesamtausbeute) (Abb. 40).<sup>[113]</sup> Die Isomere konnten durch konventionelle Chromatographie nicht separiert werden, sondern wurden anhand typischer Signale und Kopplungsmuster in den NMR-Spektren identifiziert (**143**: Singulett bei  $\delta_{\text{H}} = 8.13$  ppm des einzigen Pyrazolwasserstoffs; **144**: zwei koppelnde Dubletts bei  $\delta_{\text{H}} = 8.15$  und 6.38 ppm,  $J_{4,5} = 2.8$  Hz).

Offenkundig war bei der initialen Bildung des Propanonenolats und dem anschließendem Angriff des *Bredereck*-Reagenz die Regioselektivität unerwartet gering, was eventuell durch die sterisch weniger anspruchsvollen Acetylgruppen oder wegen deren Basenlabilität begründbar wäre. Andererseits entstanden mit der benzylgeschützten Verbindung **8** bei einer glatten Umsetzung die entsprechenden Pyrazole als *C*-Nucleosid **145** (36%, mit seinem Ursprung im inneren Enolat) und als homo-*C*-Nucleosid **146** (61%, aus dem endständigen Enolat stammend) in ungleichen Teilen. Die regioselektive Tendenz (~2:1) kann durch eine kinetisch gehinderte Enolat-Bildung in unmittelbarer Nachbarschaft des angrenzenden Benzylethersubstituenten plausibel erklärt werden. Die signifikant höhere Gesamtausbeute gegenüber der acetylierten Verbindung kennzeichnet Nebenreaktionen oder eine mögliche Zerstörung des Reagenz, die eventuell in der Gegenwart von starken Nucleophilen durch einen teilweisen Verlust der Acetylschutzgruppen initiiert wurden. Zusätzlich war bei **8** eine herabgesetzte Retro-*Michael*-Reaktivität im Vergleich zu **β-2** zu erwarten.

Über einen regiospezifischen Angriff an der Methylgruppe mit einer zu **8** korrespondierenden  $\alpha$ -anomeren perbenzylierten Verbindung wurde bei analoger Reaktionsführung vermutlich wegen der andersartigen sterischen und elektronischen Situation berichtet.<sup>[112]</sup> Ein inneres Aminalester-Intermediat wurde bei  $\alpha$ -anomeren Komponenten nie detektiert. Die Möglichkeit

der Reaktion an beiden Alkylseitenkette der Carbonylfunktion ist zwar im  $\alpha$ - und  $\beta$ -Fall gegeben, doch scheitert im  $\beta$ -Fall die Bildung eines inneren Enolats, begründbar durch die höhere CH-Acidität der equatorial weniger abgeschirmten Methylenbrücke.

Bei Umsetzungen von perbenzyliertem Glycosylacetophenon  $\alpha$ -**52** mit *Bredereck*-Reagenz und Hydrazin-Hydrat bzw. Guanidin wurde bei den **143** und **145** entsprechenden Methyl-(D-glucopyranosyl)pyrazolen bzw. bei dem **147** vergleichbaren Methylpyrimidins eine  $\alpha$ - zu  $\beta$ -Anomerisierung ( $\alpha/\beta = 1:3$ ) auf der Stufe des inneren intermediären Enaminketons beschrieben.<sup>[112]</sup> In eigenen Versuchen mit ähnlichen, allerdings  $\beta$ -konfigurierten Verbindungen ( $\beta$ -**2** und **8**) konnte eine Anomerisierung nicht erkannt werden.

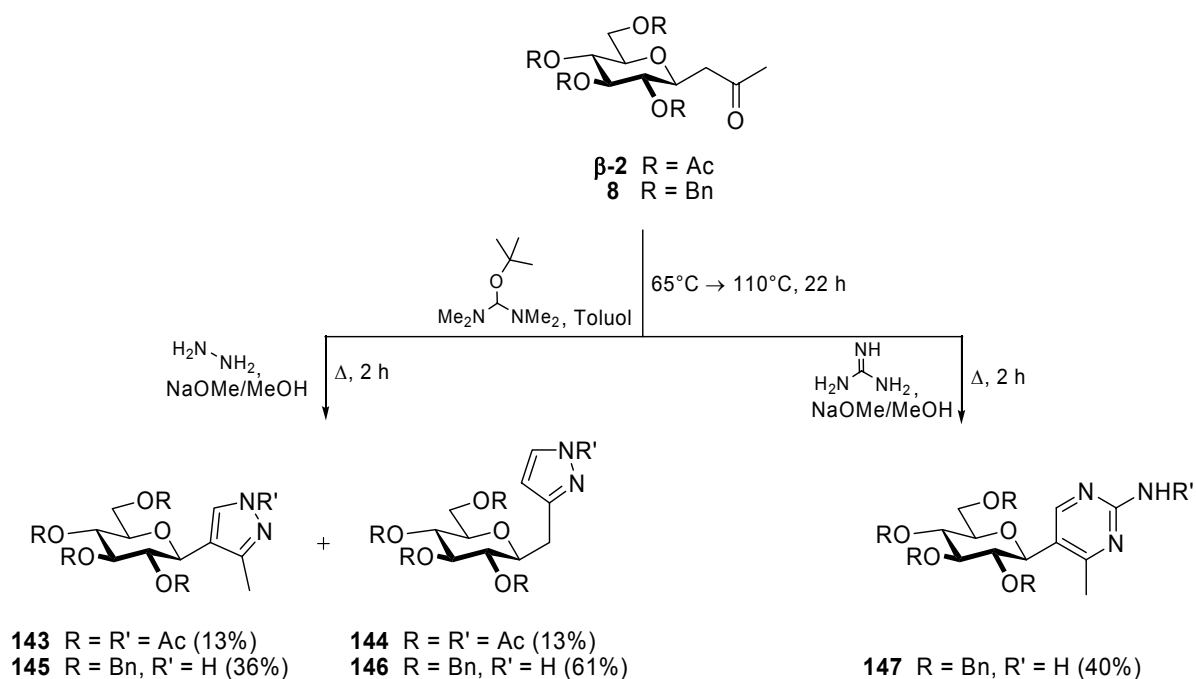


Abb. 40. (Homo-)C-Nucleoside durch die Umsetzung mit *Bredereck*-Reagenz

Mit dem 1,3-dicarbonylischen Intermediat konnte mit Guanidin anstelle von Hydrazin als bivalentem Nucleophil in gleichartiger einstufiger Kondensation das Aminopyrimidin **147** (40%) aufgebaut werden. Mit der acetylgeschützten Komponente  $\beta$ -**2** resultierte unter analogen Reaktionsbedingungen ein äußerst komplexes Produktgemisch ohne klaren Hinweis auf Pyrimidinbildung. Derartige Pyrimidinderivate besitzen interessante Enzym-inhibierender Eigenschaften.<sup>[258,259]</sup> Erstaunlicherweise wurde bei der Reaktion mit **8** das C-Nucleosid **147** als einziges Regioisomer erhalten und eindeutig identifiziert:  $\delta_{\text{H}} = 8.24$  (s, 1H, 6-H), 2.28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) für das Strukturisomer und  $J_{1',2'} = 9.6$  Hz für die  $\beta$ -Konfiguration. Ein entsprechendes homo-C-Nucleosid konnte in dem komplexen Reaktionsgemisch nicht

detektiert werden, so dass die Frage nach der ungewöhnlichen Regioselektivität (im Vergleich zum Hydrazin als Nucleophil) vorerst noch offen bleiben muss.

Neben der Nutzung dieser *pseudo*-1,3-Dicarbonylverbindung wurde auch die direkte Herstellung isolierbarer 1,3-Dicarbonylverbindungen angestrebt, die als 1,3-Biselektrophile wichtige Eckpfeiler in der Synthese von Fünf- und Sechsringsheterocyclen sind.<sup>[260]</sup> Eine von Schöllkopf<sup>[261]</sup> entwickelte Methode zur Synthese von  $\beta$ -Ketoestern erlaubt die Insertion von Diazoessigsäureethylester neben Ketofunktionalität unter Lewis-Säure-Katalyse ( $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ). Bei Zugabe von Diazoessigsäureethylester zu einer Lösung von  **$\beta$ -2** in Gegenwart von  $\text{BF}_3$ -Etherat ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ ,  $\text{N}_2$ ) entstand in der Tat unter starkem Aufschäumen ein Gemisch der regioisomeren Insertionsprodukte **148** (20%,  $R/S = 1:1$ ) und **149** (28% isolierte Ausbeute,  $R/S = 1:1$ ), die chromatographisch separiert wurden (Abb. 41). Die isolierten Verbindungen liegen wegen der hohen *CH*-Acidität des 1,3-Dicarbonylframents jeweils als Gemisch zweier interkonvertierender Diastereomere vor. Die Kopplungsschemata der Protonensignale der diastereogenen Asymmetriezentren verifizieren eindeutig den unterschiedlichen Insertionsmodus (**148**:  $\delta_{\text{H}} = 3.74/3.68$  (dd, 1H,  $2^*$ -H) ppm und **149**:  $\delta_{\text{H}} = 3.55/3.52$  (q, 1H,  $2^*$ -H) ppm, da die Methinprotonen chemisch nicht equivalent sind;).<sup>[113]</sup>

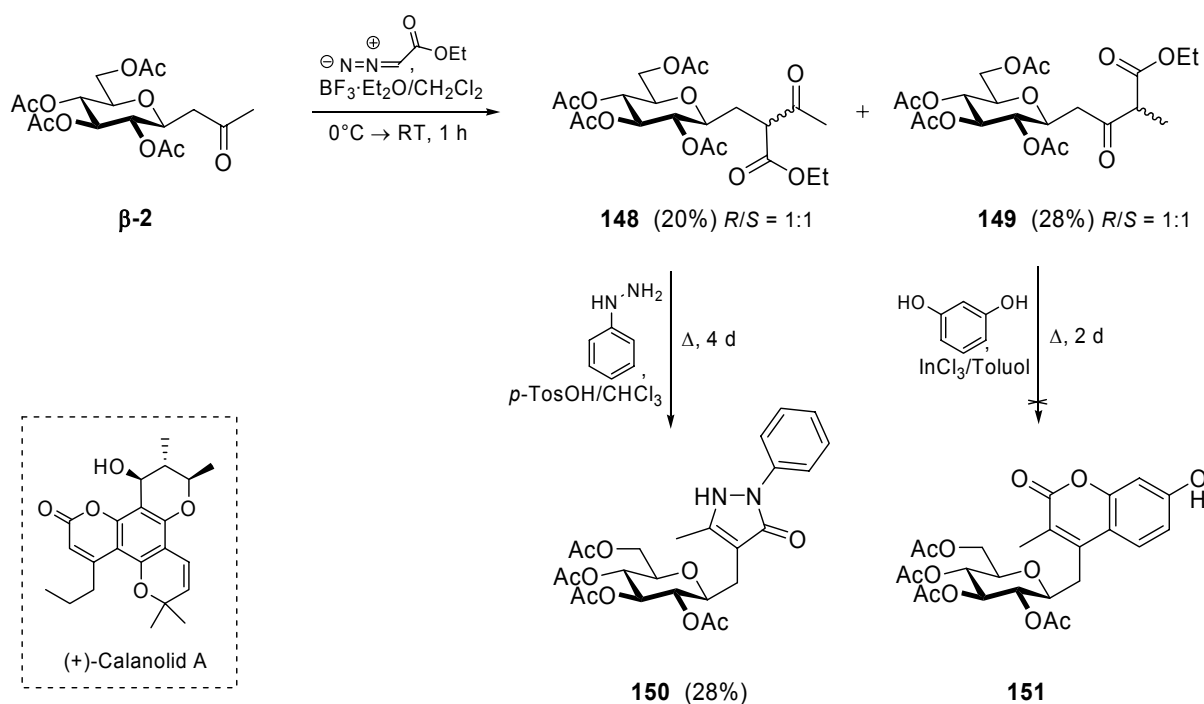


Abb. 41. C-Nucleoside aus  $\beta$ -Ketoestern

Versuchen zur Kondensation der  $\beta$ -Ketoester mit Guanidin-Hydrochlorid oder Benzamidiniumchlorid (NaOEt, EtOH oder Toluol am Wasserabscheider)<sup>[262-264]</sup> zu substituierten Pyrimidinonen resultierten in weitgehender Zersetzung der Edukte. Erst die intermolekulare Cyclokondensation von **148** mit Benzamidiniumchlorid unter schonenderen Bedingungen (niedrigere Temperaturen) glückte zum 2*H*-Pyrazolinon **150** (28%) nach langer Reaktionszeit am indirekten Wasserabscheider. Das Pyrazolinonringsystem wird durch das <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum ( $\delta_C$  = 160.0 (C-3), 158.1 (C-5), ..., 124.1 (C-4), ..., 23.8 (CH<sub>2</sub>), 14.9 (CH<sub>3</sub>) ppm) mit erwartungsgemäß zu hohem Feld verschobenen Alkylresten, und die Kondensation durch das MS (ESI): *m/z*: 519.3 [M + H]<sup>+</sup>, 517.2 [M – H]<sup>–</sup> verifiziert. Die 2-*N*-Substitution der Phenylgruppe wurde durch computergestützte Inkrementrechnungen und Strukturvergleiche untermauert. Entsprechend weiterführende Umsetzungen mit **149** sollen ein zu **150** unterschiedlich substituiertes Pyrazolinon ergeben.

Eine andere Reaktion, in der sich eine Reihe einfacher Schritte effektiv zu einer komplexen Strukturveränderung des Substrats addieren, ist die *Pechmann*-Reaktion. Hydroxylalkylierung, Umesterung und Dehydratisierung bilden z.B. aus Resorcin und einem  $\beta$ -Ketoester unter saurer Festphasenkatalyse (Amberlyst-15) ein 7-Hydroxylcumarin. Das Strukturmotiv der Cumarine verspricht vielfältige biologische Eigenschaften. Einige Cumarinderivate wie das (+)-Calanolid A (Abb. 41) aus der tropischen Pflanzenart *Calophyllum* wurden als wirkungsvolle HIV 1-spezifische, nicht-nucleosidische *Reverse Transkriptase*-Inhibitoren erkannt.<sup>[265,266]</sup> Diese Verbindungen zeigen nicht nur gegen den AZT-resistenten Stamm, sondern auch gegen den Pyridinon-resistenten Stamm des HIV 1 gute Wirkung.

Im Hinblick auf ein 4-glycosidiertes Cumarinderivate wie **151** wurden einige Versuche (auch III.3.4) unternommen. Auch beim Einsatz neuester Techniken (InCl<sub>3</sub>-Katalyse etc.)<sup>[267,268]</sup> erwies sich die Reaktion mit dem  $\beta$ -Ketoester **149** als sehr träge und bei langen Reaktionszeiten und hohen Temperaturen wurden lediglich Schutzgruppenverluste und Nebenreaktionen der Aromaten beobachtet. Weitere Arbeiten sind geplant.

### 3.3 Cyclisierung von 1,2-Dicarbonylfragmenten

Ein anderer Umpolungstyp der Propanonreaktivität verläuft über die Installation eines *pseudo*-1,2-Dicarbonylfragments. Das Chalcon **129** (III.2.3) generierte bei Ozonolyse mit anschließender reduktiver Aufarbeitung mit DMS den gewünschten Ketoaldehyd **152**. Wegen der hohen Reaktivität solcher  $\alpha$ -Dicarbonylverbindungen ist ihre *in situ*-Nutzung oft von präparativer Bedeutung. Tatsächlich wurde durch Zugabe eines Abfangreagenzes wie Diaminomaleinsäuredinitril bzw. 1,2-Diaminobenzol zur Rohproduktlösung des 1,2-Dions (und säulenchromatographischer Abtrennung von Zersetzungsprodukten) das Pyrazin **153** (48%) bzw. das Chinoxalin **154** (32% isolierte Ausbeute) rein erhalten. Die NMR-Daten (**153**: ein signifikante Singulett im aromatischem Bereich bei  $\delta_{\text{H}} = 8.75$  (s, 1H, 6-H) ppm und bei  $\delta_{\text{C}} = 156.5$  (C-5), 147.7 (C-6), 132.0, 130.0 (C-2, C-3) ppm; **153**:  $\delta_{\text{H}} = 8.69$  (s, 1H, 3-H) ppm) und die Elementanalyse bestätigen die korrekte Strukturinterpretation und Stickstoffbilanz.<sup>[113]</sup>

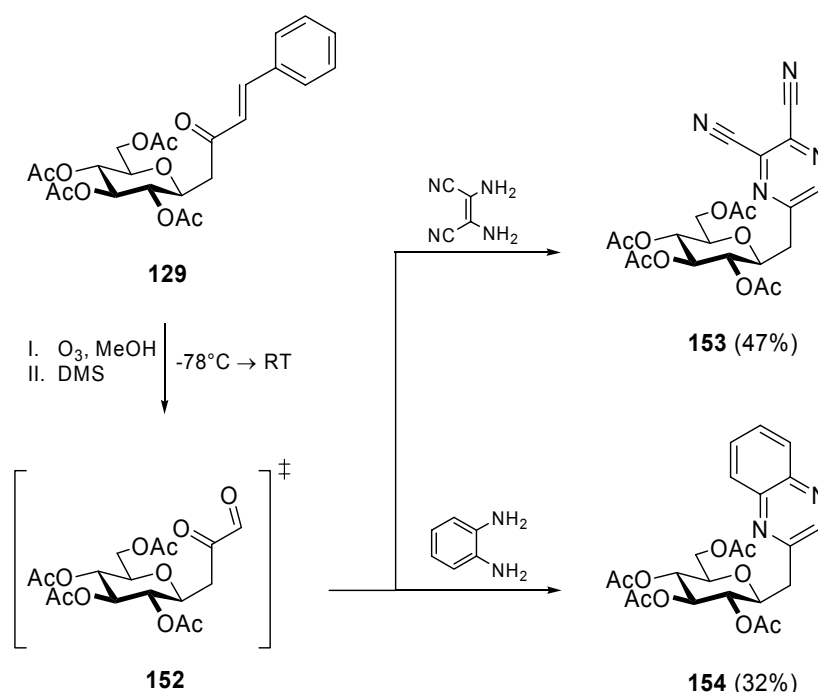


Abb. 42. Aromatenbildende Kondensation des 1,2-Dicarbonylfragment

Die basenkatalysierte (NaOH oder NaOMe) Cyclokondensation von Guanidin mit dem *Michael*-System des Chalconen **129** ergab dagegen *bis dato* noch kein Pyrimidinderivat.<sup>[269]</sup> Stattdessen trat ausschließlich Zersetzung zu nicht näher identifizierten Komponenten auf.

### 3.4 Gekreuzte Aldolkondensationen zu annelierten Heterocyclen

Die gekreuzte Aldolkondensation hatte sich bereits bei den Kondensationen der Methylketonkomponente **β-2** mit Benzaldehyd bzw. Furfural zu **129** (80%, III.2.3) bzw. **136** (90%, III.2.4) als hilfreiches Werkzeug zur Kettenverlängerung und zur Einführung neuer Funktionalitäten bewährt. In Anlehnung an dieses Konzept wurde *ortho*-Nitrobenzaldehyd als Carbonylkomponente mit dem β-D-Glucopyranosylpropanon **β-2** zur Reaktion gebracht. Neben dem gewünschten, nachweislich *E*-konfigurierten ( $J_{1,1'} = 16.1$  Hz) Produkt **155** (35%, V.3) konnte eine weitere Fraktion mit Kondensationsprodukten säulenchromatographisch isoliert werden, die ein Gemisch ( $\approx 1:1$ ) aus (*E*)-1,1-(*ortho*-Nitrobenzyliden)aceton (**156**) und (*E,E*)-bis[1,1-(*ortho*-Nitrobenzyliden)]-aceton (**157**) mit einer Gesamtausbeute von 25% enthielt. Die mögliche Kondensation an die Methylenbrücke mit gleichzeitiger Abspaltung des Zuckerrests scheint ein plausibler Vorschlag zur Entstehung des Monoaddukts **156**, und durch Analogieschluss wäre das Bisaddukt über zwei konvergente Reaktionswege erreichbar. Eine Möglichkeit der Initiierung könnte der skizzierte nucleophile Angriff (Abb. 47) an das anomere Zentrum mit Bindungsbruch, Protonierung und anschließender H<sub>2</sub>O-Eliminierung darstellen. Diese Erklärung ist neben der mittelmäßigen Ausbeute im Einklang mit der Beobachtung, dass durch Erhöhung der Äquivalente an *o*-Nitrobenzaldehyd nicht zwingend eine Produktzunahme erreicht werden konnte.

Durch die zusätzlich eingeführte Nitrofunktionalität offerierte das Chalcon **155** jedoch mehrere optionale intramolekulare Cyclisierungsmuster beim Aufbau von annelierten heterocyclischen Systemen. Tatsächlich wurden durch Hydrierung (Pd/C<sub>[kat.]</sub>) in einem Autoklav (30°C, 3 d, 25 bar) zwei voneinander durch konventionelle Chromatographie trennbare Verbindungen isoliert. Laut NMR-Analyse handelte es sich um das Chinolin **158** (10%) (ein Satz aromatischer, koppelter Protonen) sowie ein Diastereomerenmisch von Tetrahydrochinolinen **159** (80%, *dr* = 3:2), wie anhand der Signale für ein neues Chiralitätszentrum abzuleiten war:  $\delta_{\text{H}} = 3.47\text{--}3.40/3.59\text{--}3.53$  (m, 1H, 2-H) ppm und  $\delta_{\text{C}} = 50.0/46.5$  (C-2) ppm. Der Versuch einer *N*-Acetylierung zu **160** (48%) ergab außer Substanzverlusten bei chromatographischen Trennversuchen keinen nennenswerten Trenneffekt zur Separation der einzelnen Diastereomere. Kohlenstoffverbrückte glycosidische Heterocyclen interessieren zum Verständnis der Wirkungsweise von *Glycosidasen*.

Ausgehend von benzylgeschützten Verbindungen wie **161** wurde die hemiacetalischer Desoxygenierung nur in den Fällen der 2-Benzimidazol- und 2-Imidazolderivate erreicht,<sup>[270]</sup> in den gezeigten Syntheserouten dagegen sowohl das Chinoxalin **154** als auch Chinolin **158** in 22% bzw. 3% Gesamtausbeute ausgehend von D-Glucose realisiert.

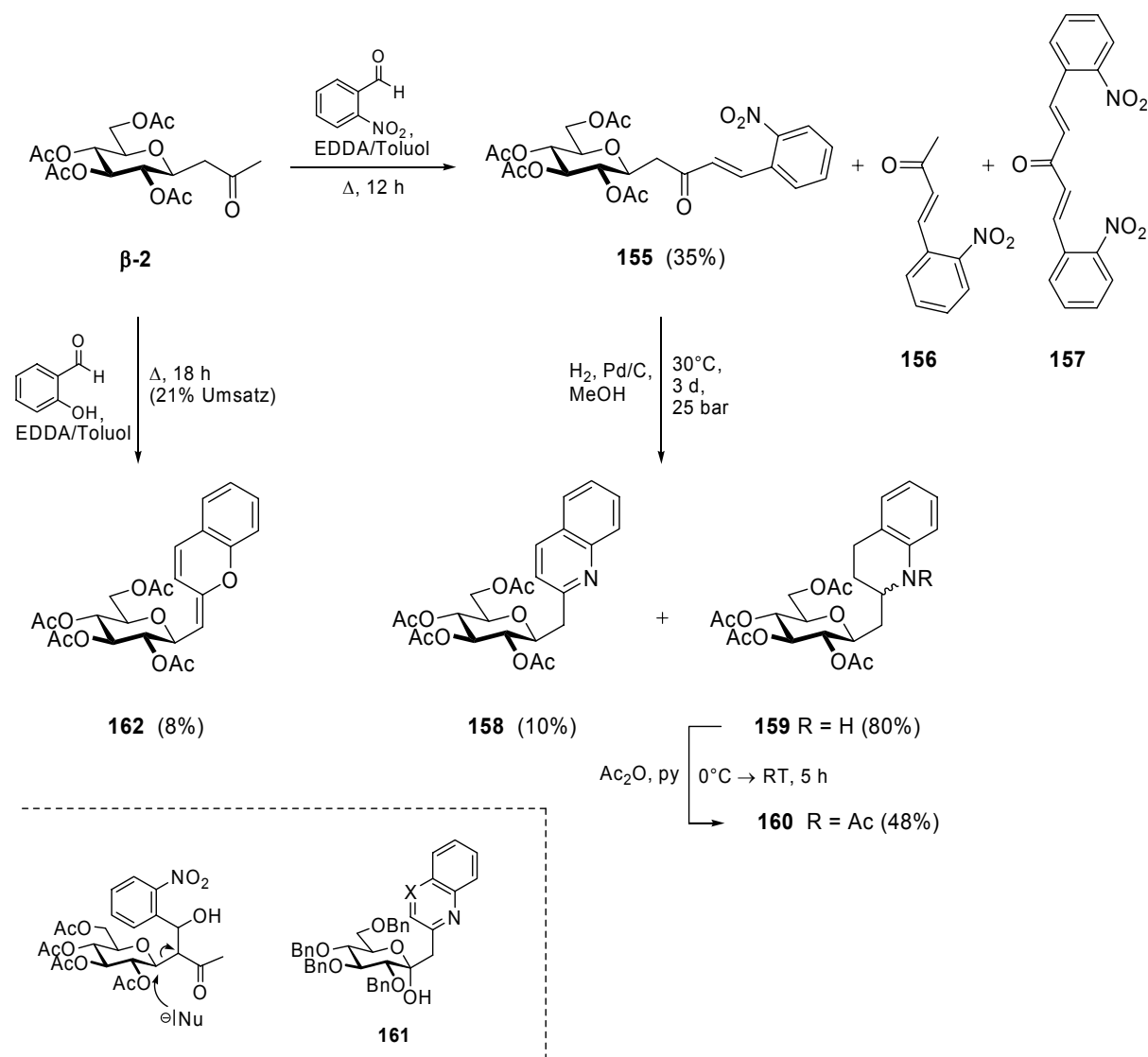


Abb. 43. Heterocyclische C-Glycoside mit annelierten Aromaten

In analoger Aldolkondensation am Wasserabscheider mit Salicylaldehyd (Abb. 43) entstand nur sehr schleppend (21% Umsatz nach 18 h) ein Produkt, das nach Chromatographie in 8% Ausbeute erhalten und anhand der NMR-Analyse als ein 2*H*-Chromen **162**, insbesondere durch die signifikanten NMR-Signalverschiebungen der ehemaligen Methylenbrücke, identifiziert wurde ( $\delta_{\text{H}} = 4.44$  (d, 1H, CH) ppm mit  $J_{\text{CH},1'} = 8.9$  Hz und  $\delta_{\text{C}} = 98.2$  (CH) ppm). Bei dieser Umsetzung erwies sich die Kondensation des Aldehyds mit Ethylendiamindiacetat (EDDA) vor allem in konzentrierter Lösung oder schon direkt bei der Zugabe als präparatives

Problem. Die Verwendung von Pyridinium-*p*-toluolsulfonat und Tetrabutylammoniumbromid als alternative Katalysatoren in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  am indirekten Wasserabscheider ergab jedoch keine Umsatzsteigerung. Der Versuch einer Cumarinsynthese durch säurekatalysierte Doppelbindungswanderung im Chromengrundgerüst von **162** mit gleichzeitiger Oxidation ( $\text{HOAc}_{[\text{konz}]}$ ,  $\text{CrO}_3$  in Wasser) resultierte nur in vollständiger Zersetzung des Edukts.<sup>[271]</sup>

### 3.5 Direkte *de novo*-Synthesen von C-Nucleosid-Analoga

In Form von Purin- oder Pyrimidinderivaten finden insbesondere C-Nucleoside als »prodrugs« in den letzten Jahren ein breites Interesse als hoffnungsvolle Antimetabolite.<sup>[44,45]</sup> Die Bedeutung von Virustatika zeigt sich erst nach Umwandlung zu Triphosphaten durch Beeinträchtigung der Virus-DNS- bzw. -RNS-Replikation. Prinzipiell lassen sich mit *Knoevenagel*-Kondensationen von reduzierenden Monosacchariden mit Barbitursäurederivaten hochinteressante C-glycosylische Barbiturate (I.2.2 Abb.15)<sup>[82,83]</sup> erreichen. Die vielversprechenden Eigenschaften dieser Pyrimidin(Thymidin)-Struktur-analoga kämen besonders nach Phosphorylierung zum Nucleotid und RNA-Inkorporation als neue Basenpaare<sup>[272]</sup> zum Tragen.

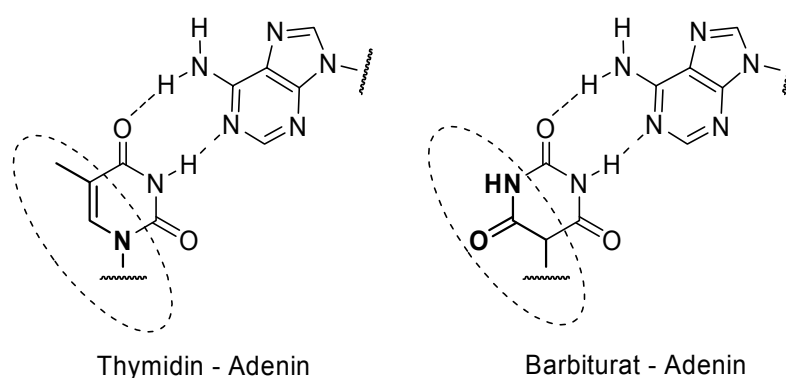


Abb. 44. Mimetik des *Watson-Crick*-Basenpaars Thymidin-Adenin durch Barbitursäure

Literaturrecherchen zu C-verknüpften D-Ribose-Barbitursäure-Addukten lieferten nur Hinweise auf eine derartige Verbindung in geschützter Form, die durch Kondensation von Harnstoff mit einem Malonesterderivat als Natrium-5-(2',3'-*O*-isopropyliden-5'-*O*-trityl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)barbiturat charakterisiert worden war.<sup>[273]</sup> Zusätzlich wurde noch über eine



Synthese zu (+)-Hydantocidin (III.2.1 Abb. 27) nachahmenden *spiro*-Nucleosiden durch Kondensation von 2,3-*O*-Isopropyliden-D-erythrose (keine 5-Hydroxylgruppe) mit Barbitursäure berichtet.<sup>[174]</sup> Außerdem wurden bei einer Umsetzung von Ribose-5-phosphat mit Barbitursäure (H<sub>2</sub>O, 37°C, pH 5) ungewöhnliche Addukte beschrieben (Abb. 48 S. 97).<sup>[274]</sup>

Bei dem Kondensationversuch von D-Ribose (**99**) mit Barbitursäure in Wasser mit NaHCO<sub>3</sub> (80°C, 6 h, pH 8) konnte aus dem komplexen Reaktionsgemisch neben vielen hoch polaren Komponenten weder mittels konventioneller, säulenchromatographischer Separation an Kieselgel noch anhand spektroskopischer Daten der Fraktionen bzw. des Rohgemischs das gesuchte Addukt **163** identifiziert werden. Dementsprechend wurde in einer neu entwickelten Methode eine hilfreiche Isopropylidenschutzgruppe an D-Ribose eingeführt (Aceton, Dowex<sup>®</sup> 50 WX8, H<sup>+</sup>-Form, RT, 3 d), wobei bei dieser Synthese zu 2,3-*O*-Isopropyliden-D-ribose (**164**, 86%) im Gegensatz zu Synthesen mit 2,2-Dimethoxypropan die Bildung eines Methylribosids vermieden wird. Da **164** in so reiner Form anfiel, erwies sich eine chromatographische Reinigung erst auf Folgestufen als notwendig. Die noch lipophiler gewordene Ribose **165** durch Umsetzung von D-Ribose (**99**) dagegen nach dieser Methode mit 2-Heptanon war unter diesen milden und schonenden Bedingungen nicht in ausreichenden Mengen herstellbar. Mit den verbesserten analytischen Eigenschaften der Isopropylidenribose **164** konnte bei deren Umsetzung mit Barbitursäure tatsächlich die Bildung eines neuen Hauptprodukts detektiert werden (DC-Kontrolle, schwach UV-aktiver Fleck).

Zum Zeitpunkt der höchsten Produktkonzentration (ca. 85% Umsatz) wurde das Rohprodukt chromatographisch getrennt und das Addukt als  $\alpha/\beta$ -Diastereomerengemisch ( $\alpha/\beta$ -**166**, 56%,  $\alpha/\beta \approx 1:2$ ) von Natrium-5-(2',3'-*O*-isopropyliden-D-ribofuranosyl)barbiturat charakterisiert ( $\alpha$ :  $\delta_{\text{H}} = 4.46$  (d, 1H, 1'-H) ppm mit  $J_{1',2'} = 9.6$  Hz;  $\delta_{\text{C}} = 85.7$  (C-5), 72.4 (C-1') ppm, und  $\beta$ :  $\delta_{\text{H}} = 5.09$  (d, 1H, 1'-H) ppm mit  $J_{1',2'} = 4.9$  Hz,  $\delta_{\text{C}} = 86.7$  (C-5), 79.8 (C-1') ppm); mit der Massenanalyse MS (ESI):  $m/z$ : 345.1  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  mit  $M_{\text{r}}$  (C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub>): 322.08). Computerermittelte Vergleichsdaten (ACD/CNMR 6.12) waren für eine Zuordnung der NMR-Daten der als dissoziiertes Anion vorliegenden Barbiturat-Teilstruktur von Vorteil ( $\delta_{\text{C}} = 62.2 \pm 17$  (C-5) ppm). Durch Abkühlen der Reaktionslösung auf 4°C, vorsichtiges Ansäuern mit 2 M HCl-Lösung auf pH 3 und Kristallisation über Nacht bei 4°C konnte **166** ( $\alpha/\beta = 2:5$ ) in 34% Ausbeute schließlich auch direkt ohne den Aufwand einer chromatographischen Trennung rein erhalten werden. Mit katalytischen Mengen H<sup>+</sup>-Ionenaustauscher konnte das ungeschützte **163** ( $\alpha/\beta \approx 1:10$ ) in 81% Ausbeute als ausschließlich furanoides  $\beta$ -Produkt freigesetzt werden ( $J_{1',2'} = 5.0$  Hz; vgl. mit Literaturdaten von  $\beta$ -D-Ribf). Die offensichtlich

weitaus selektivere Reaktionsführung über das geschützte **164** kann so interpretiert werden, dass einerseits die intramolekulare Recyclisierung durch Oxa-Michael-Addition durch das cyclische Acetal kinetisch signifikant gestützt wird (5-Ringcyclisierung) und andererseits dem ungeschützten Pendant weit mehr Reaktionsfreiheitsgrade/-kanäle offen stehen, die zu einer Produktvielfalt führen.

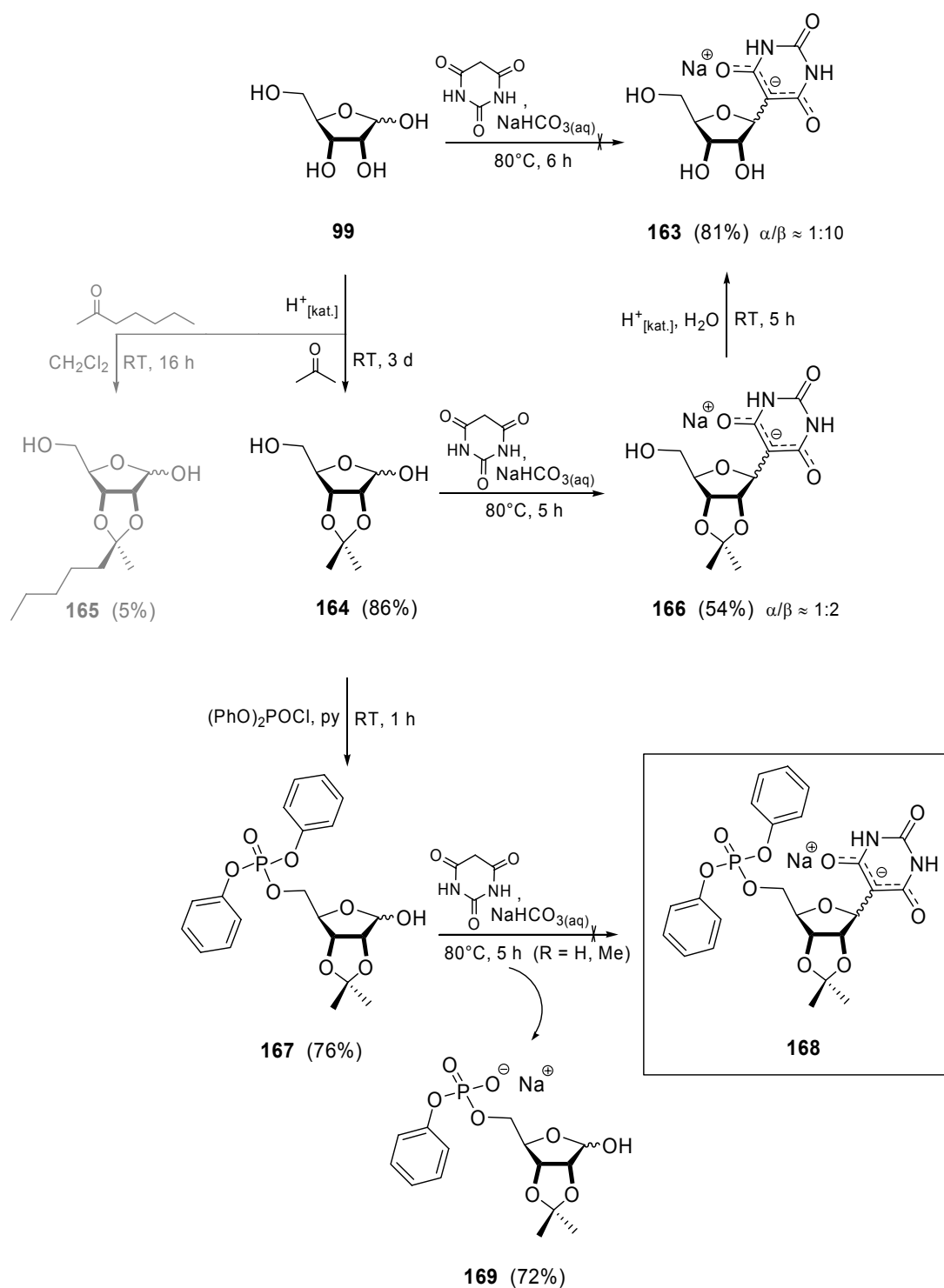


Abb. 45. Syntheseroute zu einem Barbitursäure-C-ribosid-5'-phosphat

Für eine Synthese des gesuchten Nucleotidbausteins als XMP-Analogon standen prinzipiell zwei denkbare Syntheserouten zur Auswahl: Einerseits könnte eine bereits phosphorylierte Vorstufe mit Barbitursäure umgesetzt, oder andererseits das Barbitursäureribosid-Addukt regioselektiv phosphoryliert werden.

### Route 1: Umsetzung einer bereits phosphorylierten Vorstufe mit Barbitursäure

Diese erste Route wurde durch einfache Phosphorylierung der Isopropylidenribose **164** mit Diphenylchlorphosphat (DCP) in trockenem Pyridin zu **167** in Angriff genommen (76%,  $\alpha/\beta = 1:3$ ,  $J_{1,2}^{\alpha} = 4.0$ ,  $J_{1,2}^{\beta} = 0.1$  Hz,  $\delta_P = -10.74$  (s,  $^{\beta}\text{O}-\text{PO}(\text{OPh})_2$ ),  $-11.66$  (d,  $^{\alpha}\text{O}-\text{PO}(\text{OPh})_2$ ) mit  $^2J_{P,C} = 5.5$  Hz). Bei mehrfachen Versuchen einer Kondensation mit **167** und freier oder substituierter *N,N'*-Dimethyl-Barbitursäure wurden niemals eindeutige Indizien für die Bildung eines Addukts wie **168** erkannt. Das mild alkalische Milieu ( $\text{NaHCO}_{3(\text{aq})}$ ) verursachte zunächst die partielle Phosphatesterhydrolyse mit Verlust einer der Phenyl-gruppen (**169**, 72%,  $\alpha/\beta = 5:11$ , V.3), bei längerer Reaktionsdauer sogar eine Totalhydrolyse mit nicht näher charakterisierten Folgeproduktgemischen.

Bei der hydrogenolytischen Spaltung der 5-*O*-diphenylphosphorylierten D-Ribose **167** mit  $\text{H}_2/\text{PtO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (Adams Katalysator) (RT, 10 bar, 3d, schwache Säureaktivierung)<sup>[275,276]</sup> konnte als einziges Produkt das Monophenylderivat **170** (99%,  $\alpha/\beta = 1:10$ ) (Abb. 47) isoliert werden ( $^3J_{P,C-4}^{\alpha} = 10.0$ ,  $^3J_{P,C-4}^{\beta} = 10.1$ ,  $^2J_{P,C-5}^{\beta} = 5.0$  Hz, MS (ESI):  $m/z$ : 329.1  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , 305.0  $[\text{M} - \text{Na}]^-$  mit  $M_r$  ( $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NaO}_8\text{P}$ ): 328.03). Höhere Temperaturen (50°C, 50 bar) bewirkten leider die vollständige Spaltung des Phosphatesters, was eine praktikable Syntheseroute zum Ribose-5-phosphat als weiteres phosphoryliertes Edukt für die Kondensationsreaktion vereitelte. Alternative andere Schutzgruppen mit höherer Hydrolysestabilität (z.B. OBn) und Kondensationsreaktionen von **169** und **170** mit Barbitursäure wurden vorerst zurückgestellt.

### Route 2: Regioselektive Phosphorylierung eines Barbitursäureribosid-Addukt

Wegen absehbarer Konkurrenz der Phosphorylierung an dem Barbitursäurefragment wurde zunächst die Basis mit *N,N*-Dialkylbarbitursäure-Addukten verbreitert. Die parallel zur Synthese von **166** konzipierten Kondensationen von 2,3-Isopropyliden-D-ribose (**164**) in wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (pH 8) mit *N,N*-dialkylierten Barbitursäurederivaten **N15** und **N16**<sup>[277,278]</sup> (V.3) führten problemlos zu  $\alpha/\beta$ -**171** (68%,  $\alpha/\beta \approx 2:5$ ) und hoch selektiv zum  $\beta$ -Diastereomer  $\beta$ -**172** (46%). Die  $\beta$ -Adduktstrukturen sind durch die immer vergleichbaren, Tieffeld-verschobenen Signale des anomeren Protons abgesichert ( $\beta$ -**171**:  $\delta_H = 5.26$  (d, 1H,

1'-H) ppm mit  $J_{1',2'} = 4.4$  Hz und  **$\beta$ -172**:  $\delta_H = 5.29$  (d, 1H, 1'-H) ppm mit  $J_{1',2'} = 4.7$  Hz) (Abb. 46, siehe auch Übersicht III.1.4.2). Mit größerem sterischen Anspruch der Amidschutzgruppe stieg erwartungsgemäß der Gleichgewichtsanteil an  $\beta$ -konfiguriertem Barbiturat wegen der thermodynamisch günstigeren equatorialen Position.

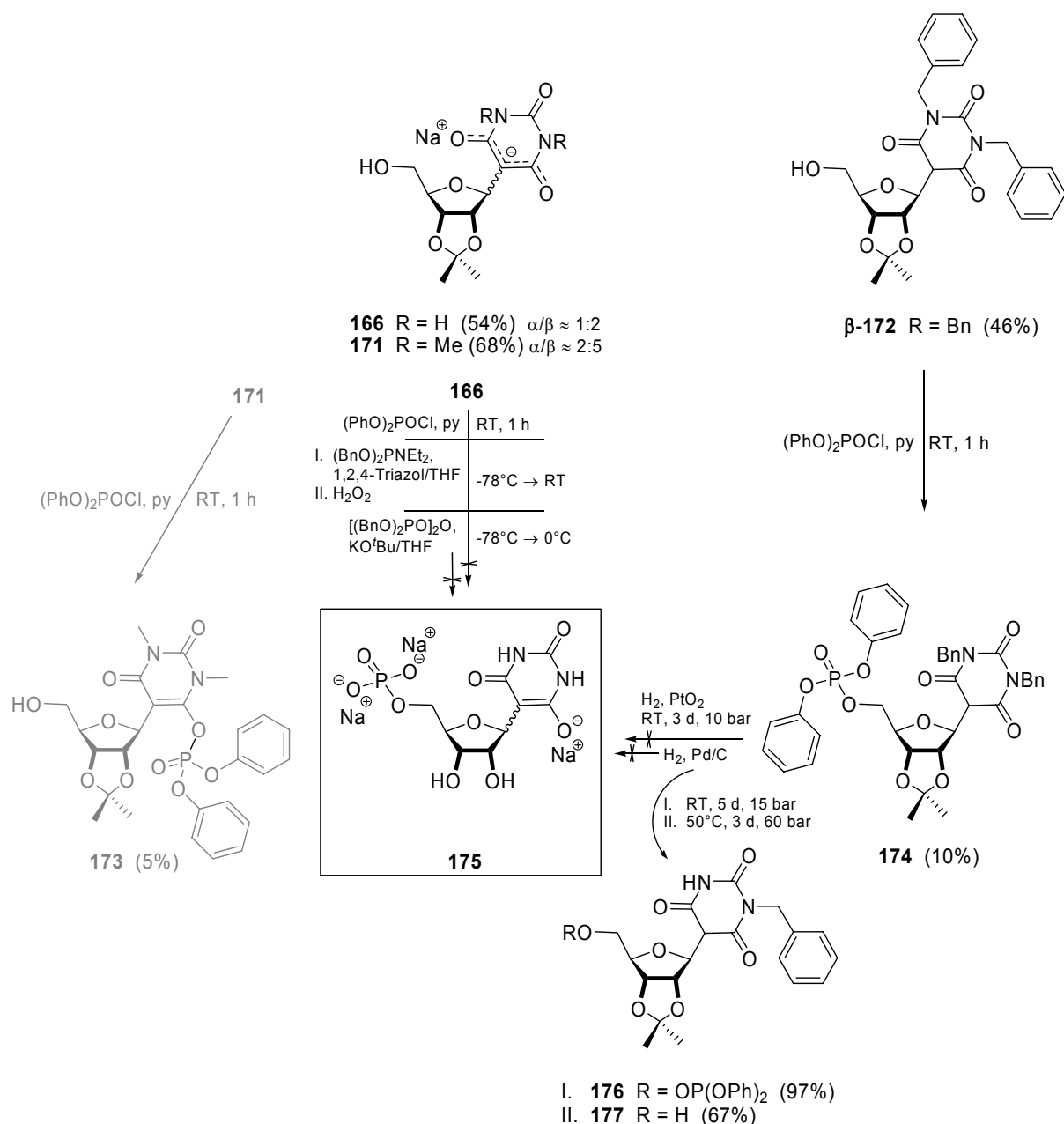


Abb. 46. Syntheseveruche zur Phosphorylierung der Barbitursäureribosid-Addukte

Nun wurde unter Ausnutzung des Sortiments der zu Verfügung stehenden Phosphorylierungsmittel mit Phosphor in den Oxidationsstufen +III und +V zuerst das Barbiturat  $\alpha/\beta$ -**166** unter N<sub>2</sub>-Schutzgasatmosphäre mit bis zu fünf Äquivalenten DCP in trockenem Pyridin (4 Å-Molekularsieb) oder mit zwei Äquivalenten Dibenzylpyrophosphat in THF mit Kalium-*tert*-

butanolat<sup>[279]</sup> versetzt. In einer weitere Methode bediente man sich des dreiwertigen, empfindlichen Phosphorreagenz Dibenzyl-*N,N*-dialkylphosphorigsäureamid (DDP) in THF mit 1,2,4-Triazol als Aktivator; und nach anschließender Oxidation mit Wasserstoffperoxid<sup>[280-284]</sup> entstehen dabei die stabileren Phosphate. Alle diese chemischen Versuche eine Phosphatgruppe an der 5-Position der D-Ribose einzuführen, wurden chromatographisch und spektroskopisch gründlich analysiert, ohne eindeutig eine Spur eines phosphorylierten Zuckers detektieren zu können. Trotz wasserfreier Bedingungen (4 Å-Molekularsieb, trockenes Pyridin und N<sub>2</sub>-Schutzgasatmosphäre) wurde schnell Reagenzverbrauch und Dialkylphosphorsäure als Zersetzungsprodukt erkannt (DC-Kontrolle).

Aus der Phosphorylierung des Dimethylbarbiturats **171** mit deutlichem Überschuss an DCP resultierte ein phosphoryliertes Produkt **173** (5%). Eine 5'-Substitution war wegen der nur gering verschobenen <sup>13</sup>C-NMR-Werte für C-5' mit  $\delta_C = 61.5$  ppm und der fehlenden Phosphorkopplung im Vergleich zu z.B. **167** ( $\delta_C = 69.8$  (d, C-5) ppm mit  $^2J_{P,C-5} = 6.3$  Hz) klar auszuschließen. Das Massenspektrum ließ jedoch keinen Zweifel an der Zusammensetzung (MS (ESI):  $m/z$ : 367.2 [M – PO(OPh)<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup>, 599.2 [M + K]<sup>+</sup> mit M<sub>r</sub> (C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>P): 560.16), so dass wegen der <sup>31</sup>P-Resonanz  $\delta_P = -17.28$  (s, O–PO(OPh)<sub>2</sub>) ppm nur ein Enolphosphat in Frage kommt (Vergleichswert:  $\delta_P = -18.0$  (OP(OPh)<sub>3</sub>) ppm<sup>[129]</sup>).

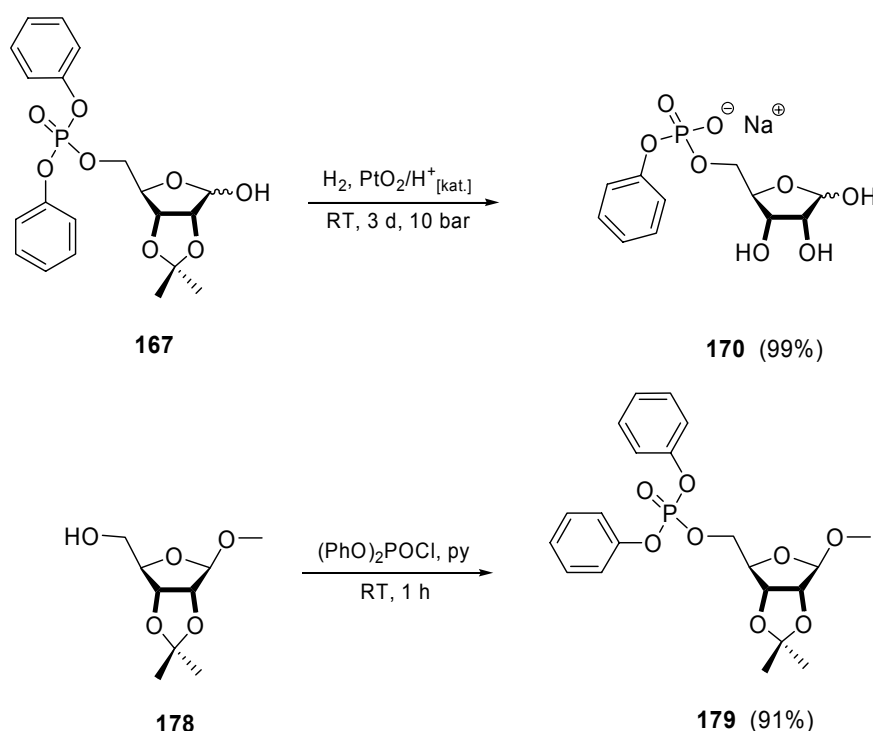


Abb. 47. Kontrollexperimente zur Phosphorylierungsmethode

Sowohl ein Kontrollexperiment mit dem geschützten Methyl- $\beta$ -D-ribofuranosid (**178**) zu **179** (91%,  $\delta_P = -11.50$  (s, O-PO(OPh)<sub>2</sub>) ppm) (Abb. 47), als auch die Umsetzung des Dibenzylbarbiturats  $\beta$ -**172** (Abb. 46) belegten die einwandfreie Funktion des Phosphorylierungsreagenzes. In letzterem Fall konnte erst nach zweimaliger chromatographischer Trennung an Kieselgel ein phosphorylierter Zucker mit Barbitursäure-Aglycon **174** (10%) rein erhalten werden. Die  $\beta$ -Konfiguration wurde durch  $J_{1',2'} \approx 0.1$  Hz und der Phosphatester durch  $\delta_P = -10.25$  (s, O-PO(OPh)<sub>2</sub>) ppm) und MS (ESI):  $m/z$ : 751.3 [M + K]<sup>+</sup>, 711.1 [M - H]<sup>-</sup> mit M<sub>r</sub> (C<sub>38</sub>H<sub>37</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>P): 712.22 identifiziert. Das Produkt **173** und der Überschuss an DCP (5 Äquivalente) bei der Umsetzung zu **174** deutete eine sich ungünstig auswirkende Beteiligung der Enolat-Form des Barbiturats an.

Um die Zielstruktur **175** zu erreichen, mussten noch alle drei Schutzgruppenarten entfernt werden. Die bereits beschriebenen Schwierigkeiten der selektiven Hydrogenolyse der Phenylgruppe<sup>[275]</sup> ohne Verlust der Phosphatgruppe wurden hierbei noch durch die Entschützung der *N*-Benzylamide mit Palladium auf Kohle ( $w = 10\%$ )<sup>[285]</sup> in Methanol übertroffen. Entweder erbrachten Hydrogenolyseversuche eine Abspaltung nur einer der Benzylgruppen zu **176** (97%) (5 d, 15 bar, RT) mit  $\delta_P = -12.61$  (s, O-PO(OPh)<sub>2</sub>) ppm, oder aber der ganzen Phosphatgruppe zu **177** (67%, V.3) (3 d, 60 bar, 50°C). Ein Lösungsansatz wäre die Verwendung einer hydrogenolytisch leichter abspaltbaren Schutzgruppe (wie *p*-Methoxybenzyl), da die Debenzylierung von Benzylacetamiden langsam ist und gelegentlich sogar unmöglich bleibt,<sup>[286]</sup> oder stärkere Reduktionsmittel wie Na/NH<sub>3</sub> benötigt, was aber mit der Molekülstruktur kaum vereinbar scheint.<sup>[287,288]</sup>

Als logischer Ausweg aus dem Dilemma der Schutzgruppeneinflüsse blieb eigentlich nur der konsequente Schritt zurück zur **Route 1**, aber mit dem Einsatz der kostspieligeren Ribose-5-phosphats (Rib5P) **180** zur direkten Kondensation. Enzymatische Phosphorylierung von **163** als Alternative schien zwar reizvoller, erforderte aber die aufwendige Präparation einer kommerziell nicht verfügbaren *Kinase* aus *Drosophila melanogaster*, sowie deren ausreichende Substrattoleranz für Riboside anstelle der natürlichen 2-Desoxynucleosidstrukturen.<sup>[289]</sup> Rib5P (**180**) war bei einer *de novo*-Synthese von Inhibitoren der *Orotidin-5'-Monophosphat-Decarboxylase* mit Barbitursäure (4 Äquivalente) in Wasser bei 37°C und bei pH = 5 für 2 h inkubiert worden.<sup>[274]</sup> Dabei wurde ein ungewöhnliches, über den Sauerstoff zum Phosphat gebundenes Barbitursäure-Addukt **181** (87%) postuliert, das sich beim Stehen bei 37°C

nachweislich durch intramolekulare Wanderung der Barbitursäure in ein gleichermaßen labiles Bisaddukt der vorgeschlagenen Struktur **182** umlagerte (Abb. 48).

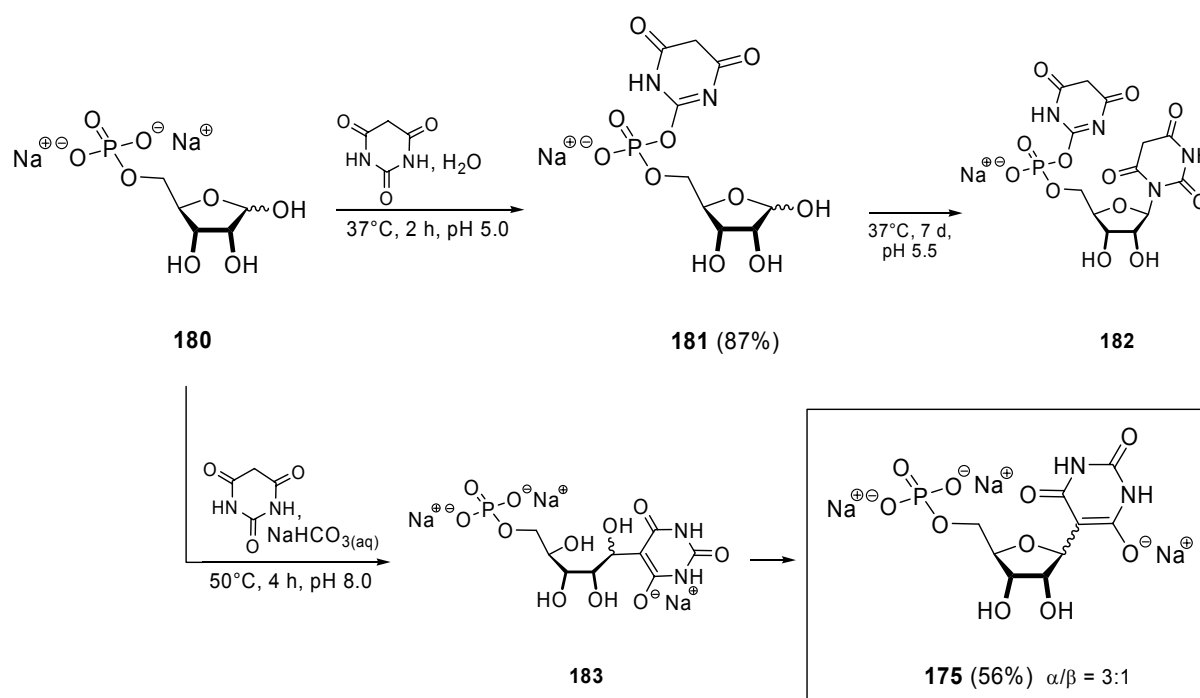


Abb. 48. Reaktionen von Ribose-5-phosphat mit Barbitursäure bei unterschiedlichem pH

Wegen des möglicherweise uneinheitlichen Reaktionsverlaufs wurde die Reaktion von Rib5P (**180**, Vergleichsdaten: siehe V.3) zunächst nur mit 1.2 Äquivalenten Barbitursäure in  $\text{NaHCO}_3$  gepufferter  $\text{D}_2\text{O}$ -Lösung bei  $\text{pH} = 8.0$  ausgesetzt und NMR-spektroskopisch anhand der Kerne von  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  und  $^{31}\text{P}$  verfolgt, einschließlich der Auswertung von DEPT-Messungen und zweidimensional korrelierten  $^1\text{H}/^1\text{H}$ -gsCOSY-,  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -HMQC-Experimenten. Im zeitlichen Verlauf vor allem der  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektren wurden mehrere Verbindungen erkannt, die in zeitlicher Abfolge gebildet wurden und wieder verschwanden, so dass ein Produktmaximum durchlaufen wurde. Es handelte sich dabei um paarige Signale mit ähnlichem Habitus und Kopplungsmuster, die zeitunabhängig ein konstantes Verhältnis relativ zueinander aufwiesen. Diese Beobachtung legte die Vermutung von Diastereomerenpaaren nahe, wobei zuerst die Verbindung \* mit doppeltem Satz, die nach 6 h Reaktion allerdings nahezu wieder verschwunden war, und dann die Verbindung  $\circ$  auftrat (Abb. 49). Eine detaillierten Auswertung der NMR-Daten legte die Schlussfolgerung nahe, dass die offenkettigen Komponenten \* ( $R/S \approx 1:1$ ) identisch zu den Verbindungen **183** sind (Tabelle 5, Abb. 48), was mit dem Mechanismus der *Knoevenagel*-Kondensation kompatibel ist. Diese Verbindungen entstanden direkt nach der Zugabe von Rib5P zu dem H/D-ausgetauschten

Eduktgemisch aus Barbitursäure und  $\text{NaDCO}_3$  in  $\text{D}_2\text{O}$ . Nach der Aldolreaktion ist die Dehydratisierung in Wasser der kinetisch limitierende Schritt, danach erfolgt eine rasche intramolekulare Cyclisierung besonders bei einem doppelten *Michael*-System wie in diesem Fall mit dem Barbitursäurefragment, so dass keine olefinische Struktur sondern sofort das Cycloaddukt  $\circ$  identifizierbar wäre. Nach 24 h Reaktionszeit war allerdings anhand der gestiegenen Menge an anorganischem Phosphat ( $\delta_{\text{P}} = +1.01$  ppm) und den vielen  $^{31}\text{P}$ -Signalen eine komplexe Zusammensetzung des Produktgemischs abzuleiten (Abb. 49), die im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum mit Signalen freier Ribose sowie von Zersetzungsprodukten (**99**, **163**) korrespondierte. Vieles spricht für eine unerwünschte Beteiligung des Enolatsauerstoffs der Barbitursäure bei der bescheinigten Hydrolyse der Phosphatgruppe.

**Tabelle 5.** Vergleich der NMR-Daten von Rib5P mit den Verbindungen **\*1**/**\*2** und  $\circ$ **1**/ $\circ$ **2**

/ ppm	Rib5P ( <b>180</b> )	<b>*1</b>	<b>*2</b>	$\circ$ <b>1</b>	$\circ$ <b>2</b>
$\delta_{\text{H}}$ ( $1^{\alpha/\beta}\text{-H}/1'\text{-H}$ )	5.33/5.17 (br)	4.97 (d)	4.87	4.71 (d)	5.23 (d)
$^{\alpha/\beta}J_{1,2}/J_{1',2'}$		5.0 Hz	3.5	6.0 Hz	4.2 Hz
$\delta_{\text{H}}$ ( $2^{\alpha/\beta}\text{-H}/2'\text{-H}$ )	4.15/3.90 (dd)	3.93	3.87	4.56 (dd)	4.20
$^{\alpha/\beta}J_{2,3}/J_{2',3'}$	.../5.2 Hz	8.5 Hz	6.6 Hz	6.1 Hz	
$\delta_{\text{C}}$ ( $\text{C-1}^{\alpha/\beta}/\text{C-1}'$ )	96.7/101.5	67.2	66.5	79.2	75.8
$\delta_{\text{C}}$ ( $\text{C-4}^{\alpha/\beta}/\text{C-4}'$ )	83.0/82.4 (d)	72.3 (d)		81.8 (d)	80.5 (d)
$^3J_{\text{P,C-4}'}$	7.5 Hz	5.0 Hz		7.5 Hz	7.5 Hz
$\delta_{\text{C}}$ ( $\text{C-5}^{\alpha/\beta}/\text{C-5}'$ )	64.2/65.0 (d)	72.2		64.7 (d)	62.5 (d)
$\delta_{\text{P}}$ ( $\text{O-PO(ONa)}_2$ )	+2.16 (s)	+3.05 (s)	+3.11 (s)	+2.65 (s)	+3.07 (s)

Die Werte von **\*1**/**\*2** belegten eine  $^{13}\text{C}$ -Hochfeldverschiebung der C-1'- und C-4'-Position speziell im Vergleich zu **163**, **179** oder **180** und sprachen somit gegen eine cyclische Form.

Die Produkte ( $\circ$ ), die ihre Konzentrationsmaxima nach ungefähr 4 h [Zusammensetzung: 56% **175** ( $\alpha/\beta = 3:1$ ), 35% **180** ( $\alpha/\beta = 1:2$ ), 8% **183** ( $dr = 4:3$ )] durchliefen, konnten tatsächlich als die gesuchten Zielverbindungen, nämlich die unnatürlichen Nucleotide  $\alpha/\beta$ -**175**, charakterisiert werden. Die grundlegende Struktursicherung aus dem Produktgemisch heraus stützt sich insbesondere auf selektive TOCSY- und gsNOESY-Experimente ( $\alpha$ -**175**:  $\delta_{\text{H}} = 4.71$  (d, 1H, 1'-H) ppm mit  $J_{1',2'} = 6.0$  Hz, gsNOESY: 1'-H  $\neq$  3'-H;  $\beta$ -**175**:  $\delta_{\text{H}} = 5.23$  (d, 1H, 1'-H) ppm mit  $J_{1',2'} = 4.2$  Hz, gsNOESY: 1'-H  $\Leftrightarrow$  3'-H).



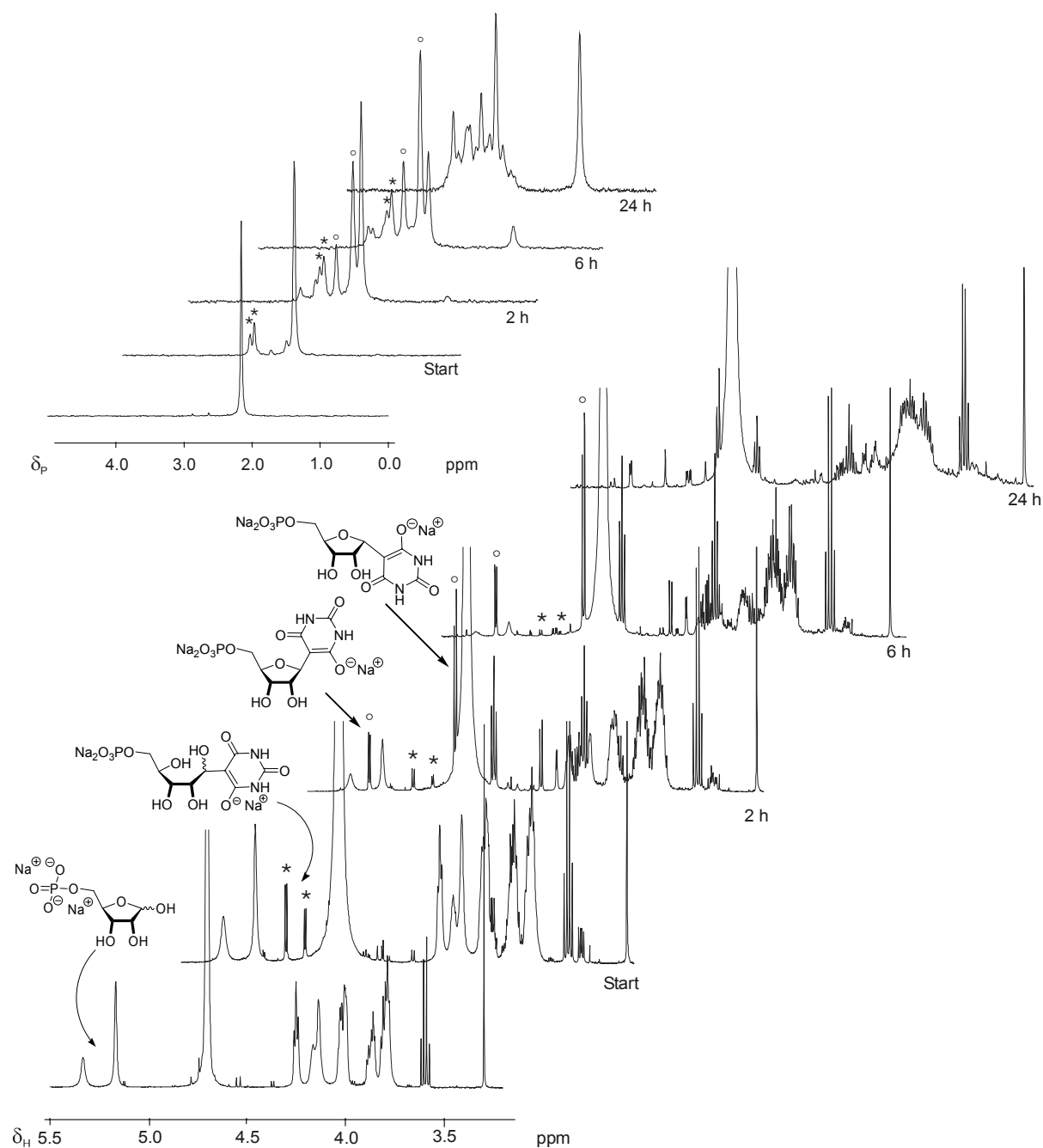


Abb. 49. Zeitlicher Verlauf der Reaktion von Ribose-5-phosphat mit Barbitursäure

Die entscheidende, schwierig zu beantwortende Frage nach einer C-C-verknüpften Anbindung einer anionischen Barbiturat-Teilstruktur ohne Protonensignal gelang durch eine gsHMBC-Messung, die eine Korrelation z.B. des *pseudo*-anomeren Protons mit benachbarten C-Atomen ermöglicht. Die eindeutigen Wechselwirkungen mit den C-5- und sogar C-4-/C-6-Atomen der Barbitursäure verifizierten für beide Diastereomere eindeutig die **Zielstruktur 175** ( $\alpha/\beta = 3:1$ ) (Abb. 48) ( **$\alpha$ -175**: gsHMBC: 1'-H  $\Leftrightarrow$  C-2', C-4, C-5, C-6; 2'-H  $\Leftrightarrow$  C-1', C-5;  **$\beta$ -175**: gsHMBC: 1'-H  $\Leftrightarrow$  C-4, C-5, C-6). Die signifikant divergierenden chemischen

Verschiebungen der 1'-Protonen sind offenbar das Resultat der Anisotropieeinflüsse des Barbitursäurerings. Das Stereoselektivitätsverhältnis könnte eine kinetische Ursache widerspiegeln oder auf die gegenseitige Abstoßung der gleichnamigen Ionenladungen (Phosphat-/Bariturat-Anion) zurückzuführen sein.

Weitere Studien sollten nun prüfen, inwieweit auch die von natürlichen Nucleotiden abweichende Barbituratstruktur **175** (Abb. 50) als geeignetes Substrat bei der biochemischen Folgephosphorylierung zum Triphosphat akzeptiert wird, und damit potentielle biologische Relevanz, z.B. für die *in vivo*-Replikation von RNA, haben könnte. Für die enzymkatalysierte Regenerierung von Nucleotiden ist meistens ATP erforderlich.<sup>[290,291]</sup> Die gut ausgearbeiteten, effektiven und praktikablen Methoden der XDP- zu XTP-Umwandlung<sup>[292]</sup> sind weniger kompliziert als die Synthese der XDP. Die Adenylat-Kinase katalysiert aber die Equilibrierung von AMP, ADP und ATP und kann daher gut für die Produktion von ATP genutzt werden.<sup>[293]</sup> Ihre Substrattoleranz für Nucleosiddiphosphate und -triphosphate ist ausgezeichnet, so dass eher die Akzeptanz des Monophosphats limitierend wirkt.

Die enzymatische Synthese des Triphosphats des Nucleotids **175** könnte daher basierend auf der Phosphat-Übertragung von den energiereicheren Phosphaten (ADP und ATP) durch *Adenylat-Transferase/Myokinase* erreicht werden (Abb. 50), die kommerziell erhältlich ist. Die Kopplung der beiden separaten enzymatischen Schritte zum XDP, dann zum XTP in Form des Nucleotidtriphosphat-Regenerierungszyclus der *Pyruvat-Kinase* ermöglicht eine kontinuierliche Verfahrensweise.<sup>[294,295]</sup> Bei dieser Methode würde das XMP-Derivat **175** ausgehend von Phosphoenolpyruvat und nur katalytischer Mengen an ATP mit Hilfe von 2 Enzymen (*Myokinase*, *Pyruvat-Kinase*) *in situ* zum XDP-Derivat aktiviert und ein weitere Phosphatrest unter kontinuierlicher Regenerierung von ATP zum XTP-Derivat **184** übertragen. Eine gekoppelte Reduktion des Pyruvats durch die *Lactat-Dehydrogenase* dient über die UV-Absorptionsänderung zur Analyse des Verbrauchs an zugesetztem NADH und damit zur Qualifizierung der Bildung des XTP-Derivats.<sup>[296]</sup>

Zur Ermittlung der Substrataktivität wurde das synthetische XMP-Derivat **175** in Pufferlösung (100 mM HEPES, 10 mM MgSO<sub>4</sub>, pH-Wert = 7.5) und in Gegenwart des Mg<sup>2+</sup>-Cofaktors im Vergleich zu dem natürlichen Substrats AMP in dem oben beschriebenen Enzymassay getestet. Dazu wurden XMP-Präparate in verschiedenen Konzentrationen und Reinheiten bei 20°C inkubiert und die Initialgeschwindigkeiten durch UV-Messung ermittelt.

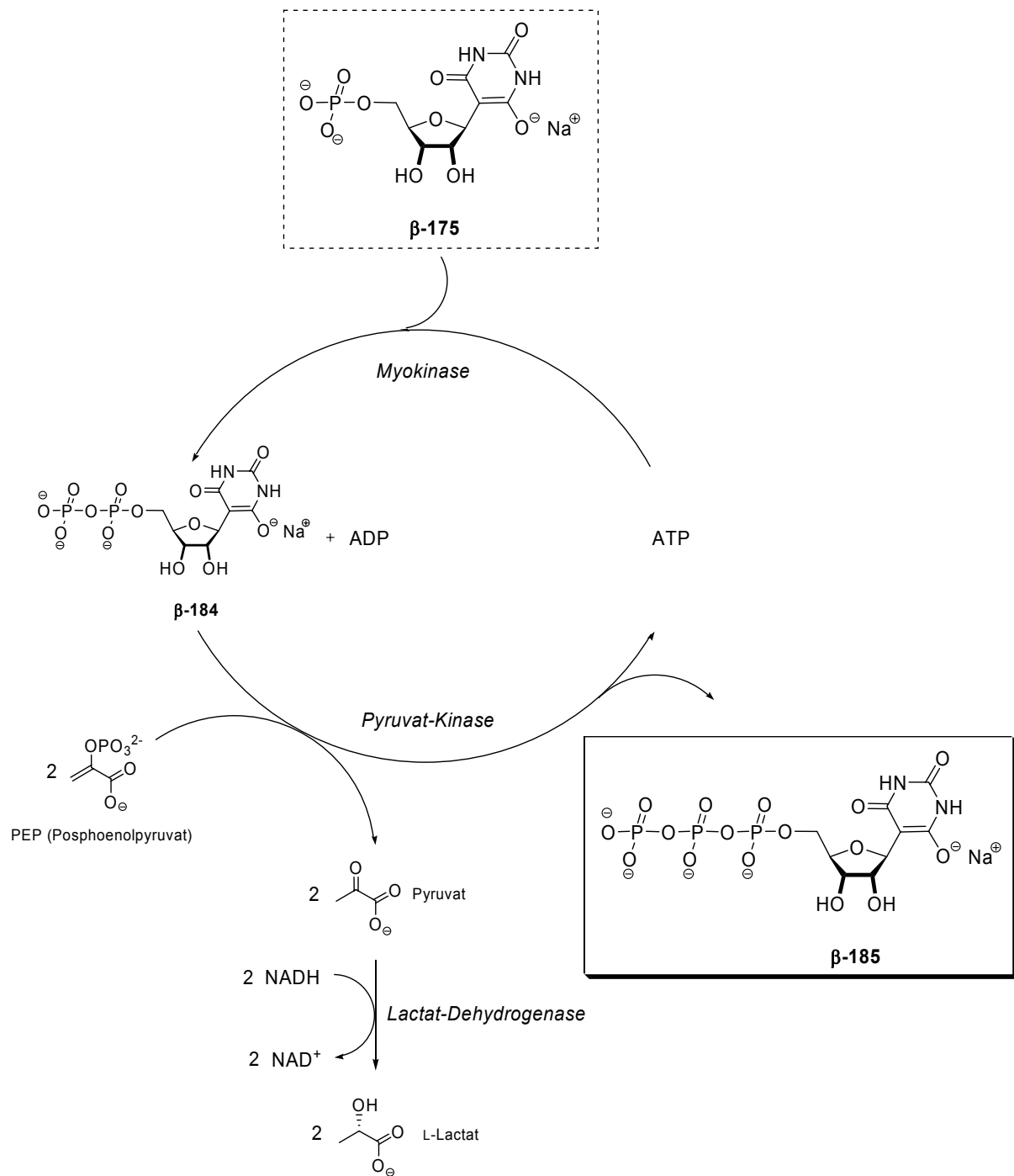


Abb. 50. Prinzip des Phosphorylierungs-Assays

Über die ermittelte zeitliche Absorptionsänderung kann nach dem *Lambert-Beer*'schen Gesetz für verdünnte Lösungen:

$$\Delta A = \epsilon_{\text{mol}}^{\text{NADH}} \cdot \Delta c^{\text{NADH}} \cdot d$$

mit  $\epsilon_{\text{mol}}^{\text{NADH}} = 6.22 \cdot 10^3 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$  ( $\lambda = 340 \text{ nm}$ , pH = 8)

und einer Küvettenlänge von  $d = 1 \text{ cm}$

die Konzentrationsänderung und damit pro Zeiteinheit der tatsächliche Umsatz des jeweiligen Substrats errechnet werden ( $\frac{1}{2} \Delta c^{\text{NADH}} = \Delta c^{\text{XTP}}$  !). Eine Enzymeinheit (U) entspricht dabei dem Umsatz von einem  $\mu\text{Mol}$  an Substrat innerhalb einer Minute ( $1 \text{ U} = 1 \mu\text{mol}^{\text{Substrat}} \text{ min}^{-1}$ ).

Die geringen Umsatzgeschwindigkeiten des unnatürlichen Nucleotids **175** direkt aus der rohen Reaktionslösung (Untergrundaktivität =  $4.87 \text{ nmol min}^{-1}$ ) im Vergleich zum Adenosinmonophosphat (AMP) resultierten vermutlich aus einer relativ stark inhibierenden Wirkung der Barbitursäure (**N14**) (Kontrollexperiment).

**Tabelle 6.** Eingesetzte Volumina der XMP-Lösungen mit resultierender Umsatzgeschwindigkeit ( $\text{nmol min}^{-1}$ )<sup>A</sup>

	<b>175</b> Reaktionslösung (~20 mM)	AMP (20 mM)	AMP <sub>Plus</sub> (20 mM)	(Kontrollversuche, Effektoren)
50 $\mu\text{L}$	<b>4.29</b>	<b>84.89</b>	71.53	+ 10 $\mu\text{L}$ <b>175</b> Reaktionslösung
			54.21	+ 50 $\mu\text{L}$ Ribose-5-phosphat (40 mM)
20 $\mu\text{L}$	<b>3.38</b>		13.07	+ 50 $\mu\text{L}$ Barbitursäure ( <b>N14</b> ) (75 mM)
			15.48	+ 50 $\mu\text{L}$ Barbitursäure ( <b>N14</b> ) (75 mM)
10 $\mu\text{L}$	<b>3.91</b>			und doppelte Enzymmenge
			84.31	+ 100 $\mu\text{L}$ $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$ (300 mM)

<sup>A</sup> untergrundkorrigierte Werte; je Mittelwert aus drei Messungen

Eine Ionenaustauschchromatographie<sup>[297]</sup> des Reaktionsansatzes nach 4 h an Dowex® 1-X8 wurde daher zur Abtrennung der Barbitursäure durchgeführt. Über eine schrittweise Erhöhung eines  $\text{NaHCO}_3$ -Konzentrations-gradienten im Eluens wurden mehrere Fraktionen erhalten, die laut DC-Kontrolle ( $n\text{-BuOH/Aceton/Ac}_2\text{O/H}_2\text{O} = 35:35:7:23$ ) sowohl  $\alpha/\beta$ -**175** als auch Rib5P, aber keine Barbitursäure mehr enthielten.

Eine schwach inhibierend wirkende, kaum störende Geschwindigkeitserniedrigung durch **180** und einer 300 mM  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (Kontrollexperiment, Tabelle 6) auf das Enzymsystem war vernachlässigbar. Eine carbonat-freie Fraktion ① wurde schonend bei  $0^\circ\text{C}$  evaporiert und die Konzentration von ~25 mM **175** (41 mg in 1.1 mL) anhand der spektroskopischen Analyse zu 23%  $\alpha/\beta$ -**175** neben Ribose-5-phosphat (72%) und wenig anorganischem Phosphat, D-Ribose etc. bestimmt.

**Tabelle 7.** Eingesetzte Volumina der XMP-Lösungen mit resultierender Umsatzgeschwindigkeit ( $\text{nmol min}^{-1}$ )<sup>A</sup>

	<b>175<sub>Fraktion①</sub></b> (~25 mM)	<b>175<sub>Fraktion②</sub></b> (~10 mM)	<b>175<sub>Fraktion③</sub></b> (~20 mM)	<b>AMP</b> (20 mM)
400 $\mu\text{L}$	<b>1.40</b>			
200 $\mu\text{L}$	<b>10.61</b>	<b>2.80</b>	<b>4.82</b>	
100 $\mu\text{L}$		<b>2.51</b>	<b>8.63</b>	<b>112.19</b>
50 $\mu\text{L}$		<b>10.66</b>	<b>11.96</b>	
10 $\mu\text{L}$	<b>19.73</b>	<b>15.63</b>	<b>9.26</b>	

<sup>A</sup> untergrundkorrigierte Werte; je Mittelwert aus drei Messungen

Alle Fraktionen ① – ③ mit  $\alpha/\beta$ -175 im Gemisch mit Ribose-5-phosphat signalisierten eine geringe Aktivitätssteigerung, allerdings nur in der Größenordnung der Untergrundaktivität (Tabelle 7). Erstaunlich war dagegen der durchgängige Aktivitätszuwachs bei geringeren Konzentrationen. Bei Ausschluss der deutlich inhibierenden Komponente Barbitursäure zeigte sich kaum eine Umsatzsteigerung durch das unnatürliche Nucleotid, was vielmehr ursächlich nicht durch eine fehlende oder zu geringe Substrattoleranz der Enzyme bedingt scheint, sondern eher auf andere Effekte wie einen limitierenden Einfluss der möglicherweise nicht umsetzbaren  $\alpha$ -XMP-Hauptkomponente  $\alpha$ -175 zurückzuführen ist, die unter Assaybedingungen eventuell nicht rasch mit dem  $\beta$ -Isomer equilibriert. Eine endgültige Aussage ist aus den vorliegenden Daten jedoch noch nicht möglich. Entsprechende Präparationen von  $\beta$ -175 in reiner Form z.B. durch Variation der Ionenaustauschtechnik ist Gegenstand fortführender Studien.



## IV. Zusammenfassung

### ☑ Anwendungsbreite

Die Kondensation von D-Glucose (**1**) und 2,4-Pentandion in wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung zu zwei überraschenden isomeren C-D-Glucopyranosylpropanonen mit hoher  $\beta$ -Selektivität (III.1.1 Abb. 1) bedeutete den Ausgangspunkt für neuartige, stereodivergente Wege zu C-Glycosiden ausgehend von der Vielzahl natürlich vorkommender Zucker.

2-Desoxy-D-glucose (**38**), D-Mannose (**68**), D-Xylose (**26**), N-Acetyl-D-glucosamin (**70**) und D-Maltose (**71**) bzw. auch L-Rhamnose (**22**) bildeten in diesem Reaktionsverlauf in hohen Ausbeuten ausschließlich die pyranoiden Formen mit guten 3*R*-Stereoselektivität (bei D-Zuckern gleichbedeutend mit  $\beta$ -Produkt).

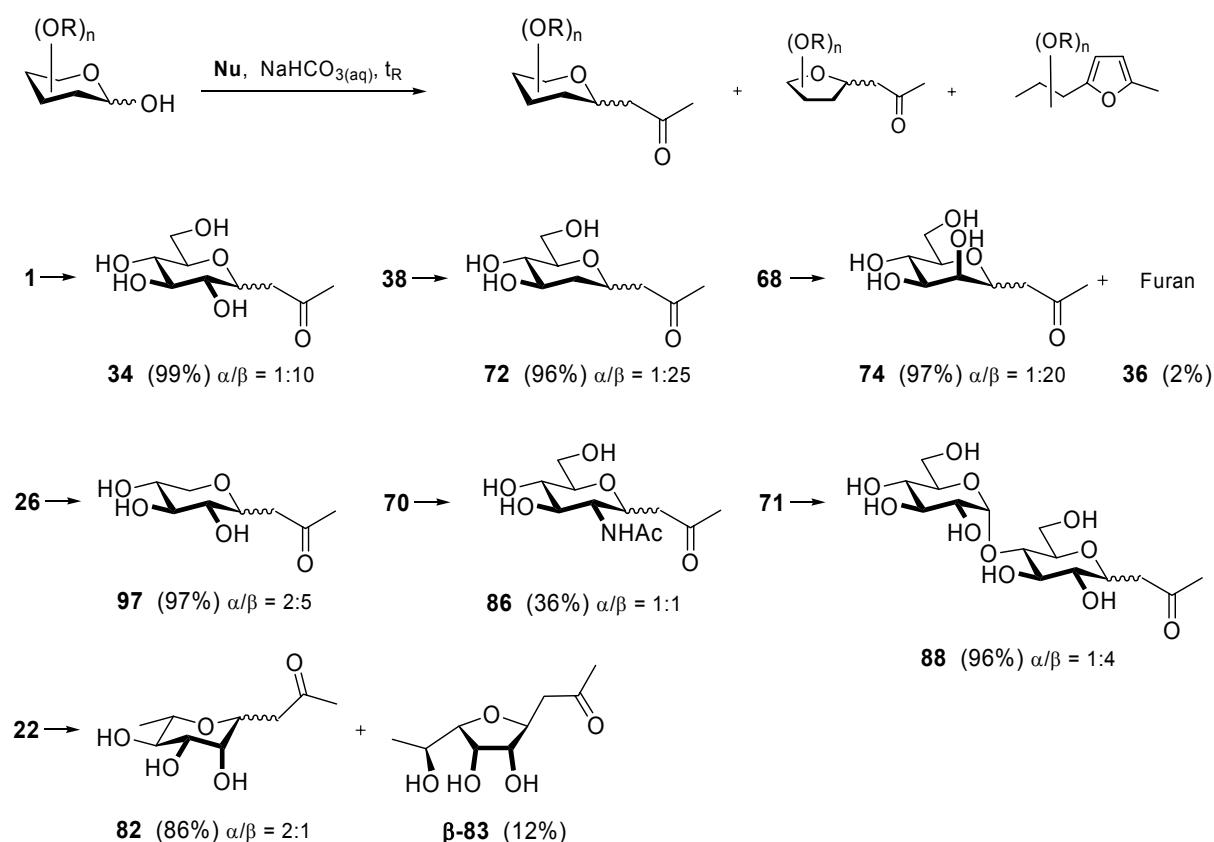


Abb. 1. Produktspektrum der C-Glycosidsynthese I

Die Produktzusammensetzung zeigte bei D-Galactose (**24**), L-Fucose (**69**) und D-Ribose (**99**) eine erhöhte Tendenz zur Bildung furanoider Primärprodukte und sekundär auch von Furanen. Bei der Umsetzung von D-Fructose (**89**) und in der intramolekulare Reaktion von *N*-Acetoacetyl-D-glucosamin (**92**) dagegen resultierten spezielle Produkte wie z.B. das Pyrrolidinon (**93**) (vgl. III.1.4.2 Abb. 23).

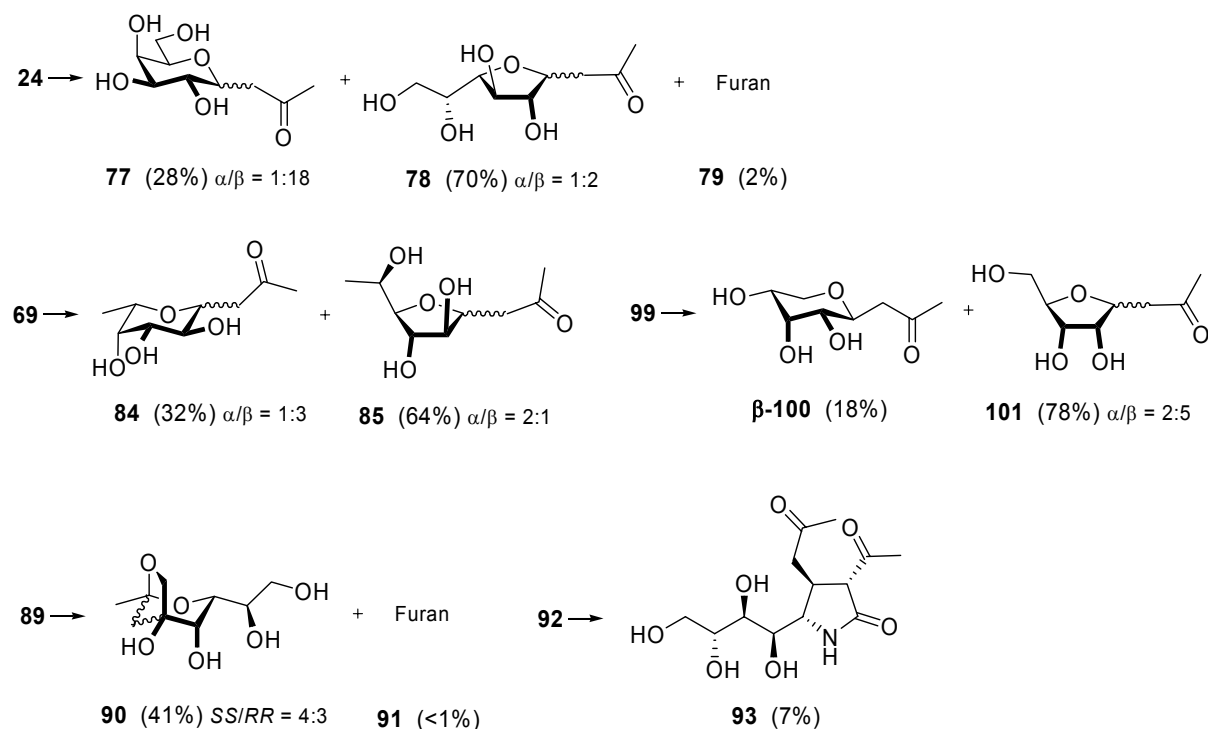


Abb. 2. Produktspektrum der C-Glycosidsynthese II

Zwischen der Variationsbreite der *CH*-aciden Komponenten und ihrer Nucleophilie in Wasser wurde eine Korrelation erarbeitet und ein empirischer *Reaktionsbereich* formuliert. Nach Einordnung der nucleophilen Reaktivität konnte eine Differenzierung der neu erzeugten Produktklassen vorgenommen werden.

Schwache ( $N_+ < 6$ ) wie z.B. 1,3-Cyclohexandion kennzeichnen sich durch träge Kondensationsneigung mit D-Glucose, starke Nucleophile ( $N_+ > 9$ ) wie Malonsäuredinitril (**N10**) durch einen abweichenden Reaktionsverlauf mit einer schnellen Cyclokondensation zu Furanen aus. Der Bereich der mittelstarken, präparativ für C-Glycosidsynthese tauglichen Nucleopile ( $N_+ = 6 - 9$ ) gliedert sich noch einmal in solche mit einem Fragmentierungsschritt wie z.B. Acetylaceton (**N1**) und in andere überwiegend cyclische Verbindungen wie 1,3-Indanon (**N7**) oder Barbitursäure mit *Knoevenagel*-analoger Kondensation an die



Carbonylfunktionalität des freien Zuckers und anschließender Oxa-*Michael*-Addition zum  $\beta$ -C-Glycosid.

(III.1.4.1)

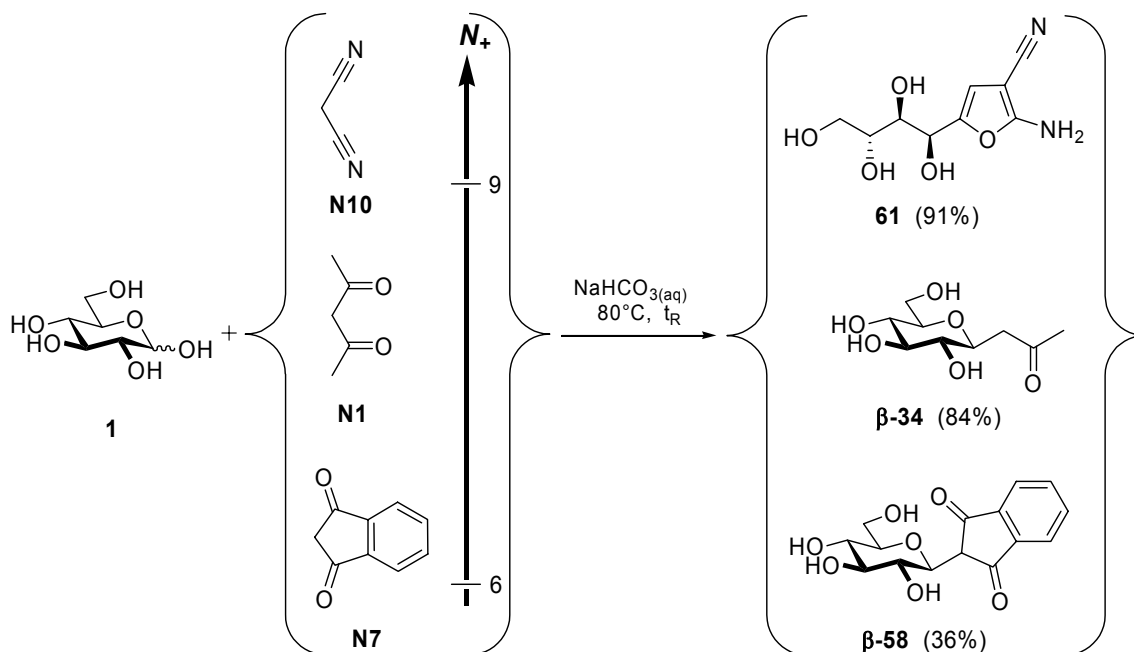


Abb. 3. Matrixdarstellung und Einordnung der Nucleophile

Durch Generalisierung der Eduktkomponenten wurde somit systematisch eine Bibliothek neuer C-glycosidischer Verbindungen erarbeitet (siehe Übersichtstabelle, III.1 S. 56).

### ☑ Reaktionsmechanismus

Der stufenweise Verlauf dieser *Knoevenagel*-Kondensation und mechanistische Implikationen ließen sich im Fall von 1,3-Dionen durch Isolierung aller im Reaktionsverlauf gebildeten Produkte und anhand einer präparativen Beweisführung für die vorgelagerte Gleichgewichtseinstellung klären und auf andere Zucker und Nucleophile verallgemeinern.

In leicht alkalischem, wässrigem Milieu kondensieren freie Zucker mit *CH*-aciden Nucleophilen mechanistisch nach einer typischen *Knoevenagel*-Kondensation. Gefolgt von einem *exo*-trig Ringschluss bilden sich schnell nach einer *Retro-Claisen*-Fragmentierung und erneuter intramolekularer Oxa-*Michael*-Addition monoketonische C-Glycoside unter

thermodynamischer Kontrolle. Nach dieser Reaktionssequenz wiederum dehydratisieren die C-Glycoside langsam zu neuartigen 2,5-disubstituierten Methylfuranen.

(III.1.2)

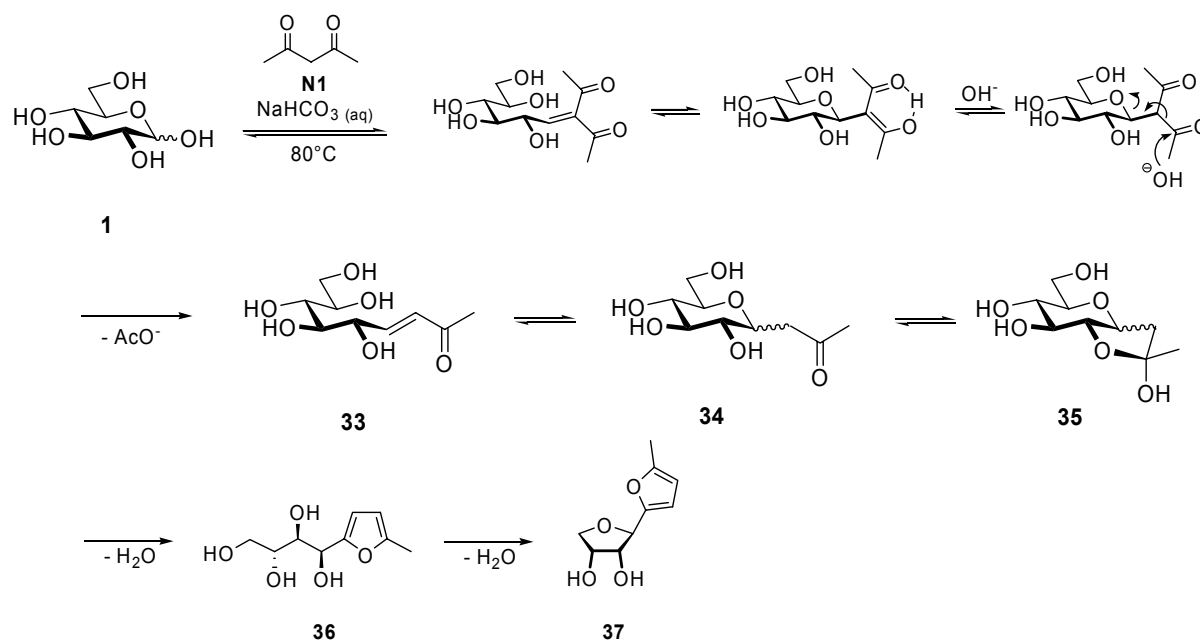


Abb. 4. Reaktionsmechanismus der C-Glycosidsynthese

### ☑ Reaktionsoptimierung

Die Effizienz der Reaktion wurde exemplarisch durch den Einsatz von 4,6-O-Benzyliden-D-glucose (**50**) in Selektivität ( $\beta$ -spezifisch) und Ausbeute (97%) entscheidend optimiert. Mit der hervorragenden Kristallisationstendenz von  $\beta$ -**51** konnte das Problem störenden Restwassers bei der Separation nach Peracetylierung gelöst werden, und die Technikumsgeeignete Konzeptionierung einer C-Glucosidsynthese angegangen werden.

(III.1.3 Abb. 15)

### ☑ Synthesebausteine

Ausgehend von D-Glucose lieferten selektive Synthesen zu meist diastereomer rein isolierbaren Bausteinen mit zum Methylketon  **$\beta$ -2** umfunktionalisierten Systemen wie  **$\beta$ -57**, **108**, **115**, **121** und **129**. Daraus waren in wenigen Reaktionsschritten potentiell biologisch bedeutende Strukturen wie **127** und sehr komplexe Moleküle in guten Gesamtausbeuten zugänglich (z.B. **133**, 45% aus D-Glucose).

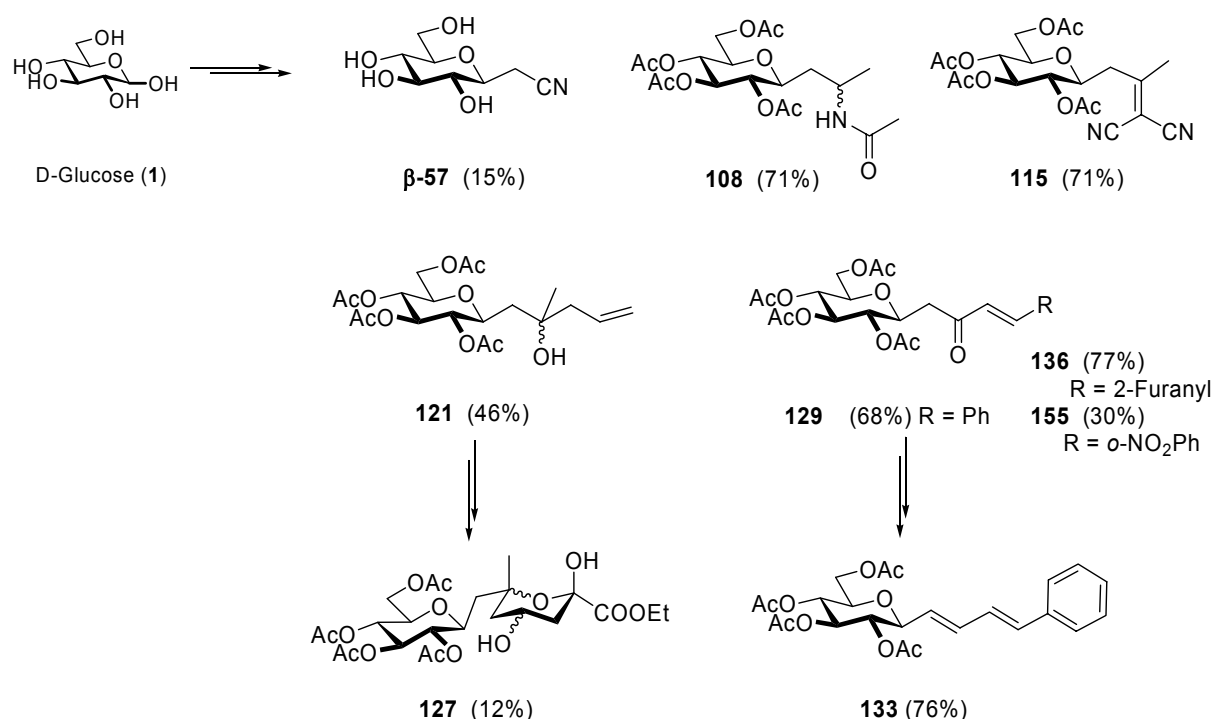


Abb. 5. Auswahl synthetisierter, interessanter Bausteine und Verbindungen

### ☑ C-Nucleosid-Analoga

Ausgehend von den Synthesebausteinen wurde eine Auswahl von homo-C-Nucleosiden (**146**, **150**, **158**, **159**, **162**) und C-Nucleosid-Analoga (**37**, **145**, **146**) mit potentiell biologischer Aktivität mit gebräuchlichen Reagenzien synthetisiert, vollständig charakterisiert und diastereomer rein isoliert. Die Synthese des dem Thymidin identischen,  $\beta$ -konfigurierten D-ribo-Nucleosid (**163**) wurde in 44%iger Ausbeute und einer  $\alpha/\beta$ -Selektivität von 1:10 realisiert.

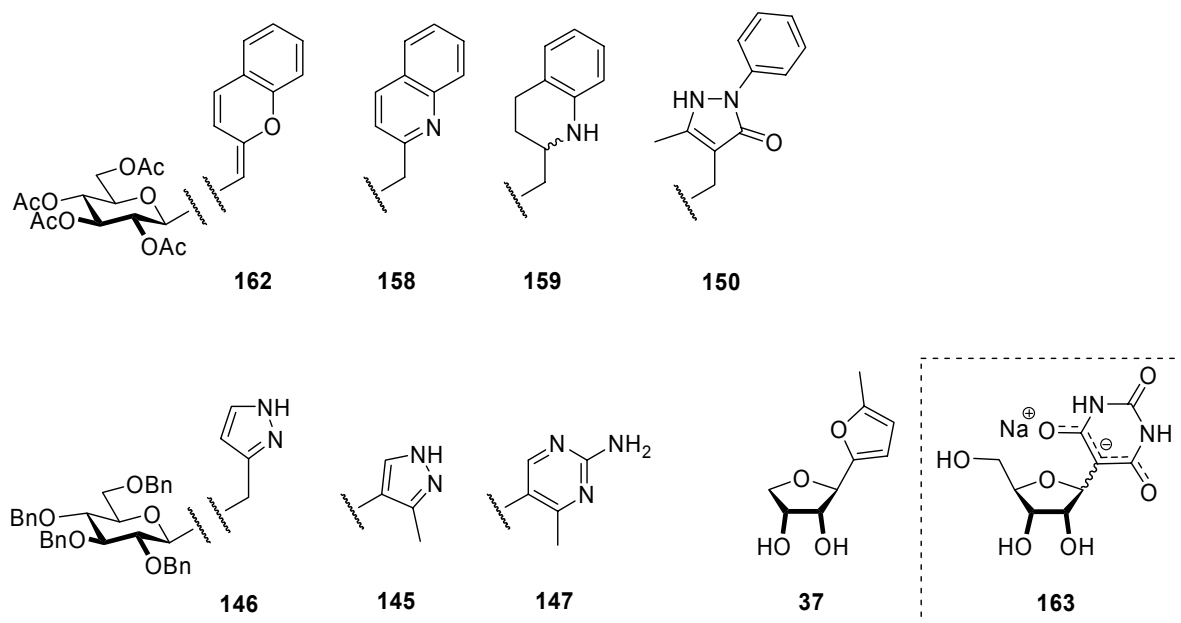


Abb. 6. Neue C-Nucleosid-Analoga

### ☒ Aktivitätsbestimmung der C-Nucleosid-Analoga aus Rib5P

Zur Darstellung des phosphorylierten, entschützten Barbitursäure/D-Ribose-Addukts wurden viele verschiedene Syntheserouten versucht, und letztendlich wurde das Produkt  $\alpha/\beta$ -175 (56%,  $\alpha/\beta = 3:1$ ) bei der Kondensation von D-Ribose-5-phosphat mit Barbitursäure NMR-spektroskopisch eindeutig identifiziert (III.3.5 Abb. 49). In einem Triphosphorylierungs-Assay mit kontinuierlicher Verfahrensweise, die die beiden separaten enzymatischen Schritte zum XDP und XTP in Form eines gekoppelten Nucleotidtriphosphat-Regenerierungszyclus der *Pyruvat-Kinase* ermöglicht, konnte eine schwache Aktivitätserhöhung durch das synthetische nicht-natürliche Substrat ( $\alpha/\beta$ -175) analysiert und damit ein direkter Bezug zu einem potentiellen Wirkstoff hergestellt werden.

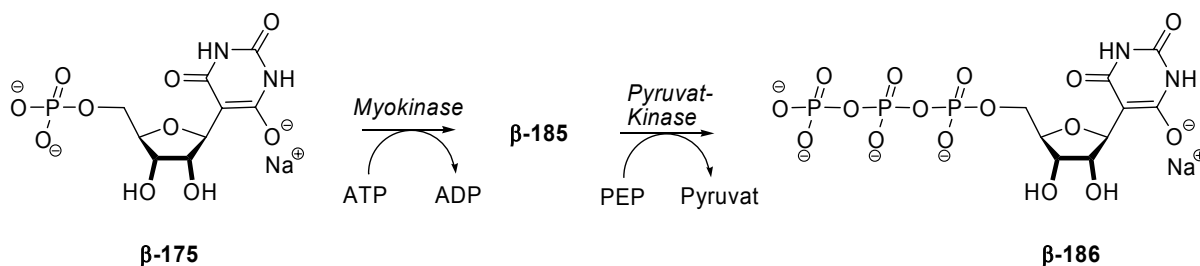


Abb. 7. Demonstration der Phosphorylierung des unnatürlichen Substrats

## V. Experimenteller Teil

### 1. Geräte und Reagenzien

#### Präparative Arbeiten

Für alle Reaktionen und Chromatographien werden destillierte Lösungsmittel verwendet. Versuchsansätze unter Luft und Feuchtigkeitsausschluss führt man in ausgeheizten Kolben unter N<sub>2</sub>- bzw. Ar-Atmosphäre durch. Hierbei werden absolute Lösungsmittel eingesetzt. Säulenchromatographien sind in der Regel unter leicht erhöhten Druck vorzunehmen. Lösungsmittel werden bei reduziertem Druck bei einer Wasserbadtemperatur von 30°C am Rotationsverdampfer entfernt. Ein Rotationsverdampfer mit –15°C kaltem Kühlmittel entfernt Wasser als Lösungsmittel schnell und schonend in Verbindung mit einer dreistufigen Membranpumpe ( $p = 2$  mbar).

Alle angegebenen Reaktionstemperaturen werden extern gemessen.

#### Für Reaktionen eingesetzte spezielle Arbeitsgeräte und -materialien

Ozongenerator:	Ozon-Generator Modell 502 (Fa. Fischer) 70-90 mmol h <sup>-1</sup> ( $P = 4$ mWs, $V_t = 40$ L h <sup>-1</sup> )
Autoklav:	Typ 10 S (Fa. Roth)
Ultraschallbad:	Sonorex RK 52 H (Fa. Bandelin <i>electronics</i> )
Gefriertrocknung:	Lyovac GT 2 (Fa. Steris)
Photometer	Ultrospec Plus Spectrophotometer (Fa. Pharmacia LKB)
UV-Detektor	Pharmacia Uvicord S II
Schreiber	Kipp & Zonen
pH-Meter	Calimatic 761 (Fa. Knick)
Kieselgel:	DC-Alufolien 60 F <sub>254</sub> (Dicke 0.2 mm) DC-Plastikfolien 60 F <sub>254</sub> (Dicke 0.2 mm) Kieselgel 60 (Korngröße: 63-200 µm) Rapid-Kieselgel (Korngröße: 40-63 µm) (Fa. Merck KGaA)

Ionenaustauscher: AG<sup>®</sup> 1-X8 Resin (100-200 mesh), analyt., Formiat-Form  
 AG<sup>®</sup> 50W-X8 (100-200 mesh), analyt., H<sup>+</sup>-Form  
 (Fa. BIO-RAD Laboratories)  
 Dowex<sup>®</sup> 1 X8 (100-200 mesh), HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>-Form, praktisch  
 Dowex<sup>®</sup> 50 WX8 (100-200 mesh), H<sup>+</sup>-Form, praktisch  
 (Fa. SERVA)  
 Dowex<sup>®</sup> 50 WX2 (100-200 mesh), H<sup>+</sup>-Form (Fa. Roth)

### Analytische Methoden und Geräte

Dünnschichtchromatographie: Kieselgel-Alu/Plastikfolien 60 F<sub>254</sub>  
 Angaben über die jeweiligen Elutionsmittel sind im Text vermerkt. Die Bestimmung der R<sub>F</sub>-Werte erfolgte in den zur chromatographischen Trennung benutzten Laufmitteln (ansonsten in Klammern anders vermerkt).

Die Mischungsverhältnisse der verwendeten Laufmittel entsprechen den Volumenanteilen.

- Detektion:
- ① UV-Absorption bei  $\lambda = 254 \text{ nm}$
  - ② Fluoreszenz-Anregung bei  $\lambda = 366 \text{ nm}$
  - ③ Ansprühen mit Schwefelsäure ( $w = 40\%$ )
  - ④ Benetzen mit wässriger KMnO<sub>4</sub>-Lösung ( $w = 0.5\%$ )
  - ⑤ Benetzen mit Anisaldehyd-Reagenz ( $w = 2.5\%$  in H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>[konz.]/AcOH[konz.]/Ethanol = 7.5:2.2:200) für Zucker und deren Derivate
  - ⑥ Ansprühen mit Bromkresolgrün in 2-Propanol für Carbonsäuren (Fa. ACROS)
  - ⑦ Ansprühen mit Ninhydrin in 2-Propanol für Aminosäuren und Amine (Fa. ACROS)
  - ⑧ Benetzen mit ethanolischer Fluorecein-Lösung, danach mit AcOH[konz.]/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ( $w = 30\%$ ) (1:1) auf Bromverbindungen
- Bei ③-⑦ werden die Proben mit dem Reagenz bis zur Farbreaktion erhitzt.

Elementanalyse:	Perkin-Elmer 240 Elemental Analyzer Die Elemente werden in Massenanteilen angegeben. Molare Massen haben die Dimension: $\text{g mol}^{-1}$ .
Kernresonanzspektroskopie:	ARX-300 (Fa. Bruker) AC-300 (Fa. Bruker) AVANCE 500 (Fa. Bruker) Messungen wurden bei 295 K durchgeführt. Die chemischen Verschiebungen sind in ppm ( $\delta$ -Skala) bei $^1\text{H}$ -und $^{13}\text{C}$ -NMR Messungen mit Tetramethylsilan (TMS) in $\text{CDCl}_3$ bzw. Natrium-2,2,3,3-tetradeutero-3-trimethylsilylpropionat (TSP, $\delta_{\text{H,C}} = 0.00$ ) in $\text{D}_2\text{O}$ als internem Standard angegeben. Bei $^{31}\text{P}$ NMR Experimenten wird Phosphorsäure als Gerätestandard verwendet. Die Singulettmultiplizitäten (s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, $s_p$ = Septett, m = Multipllett und br = verbreitetes Signal als Präfix bzw. in Kombination mit Multiplizitäten), Intensitäten und strukturelle Zuordnungen sind in Klammern angegeben. Die Kopplungskonstanten sind jeweils am Ende der NMR-Daten in Hertz (Hz) aufgelistet.

Die Auswertung der  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren erfolgt nach erster Ordnung. Im Fall von schlecht aufgelösten Spektren werden gemittelte Kopplungskonstanten verwendet. Die Signalzuordnung der  $^1\text{H}$ -breitbandenkoppelten  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren gelingt zusätzlich unter Einbezug von DEPT Messungen. Sofern erforderlich wird die Signalzuordnung der  $^1\text{H}$ -und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren unter Verwendung von zweidimensional korrelierten  $^1\text{H}/^1\text{H}$ -gsCOSY-,  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -HMQC-, gsNOESY- und TOCSY-Experimenten abgesichert.  $^{13}\text{C}$ -NMR-Signale der Ringkohlenstoffe bei Zuckerderivaten werden durch Vergleichsspektren, Literaturangaben und/oder Inkrementenberechnungen mit dem Programm CS ChemDraw Ultra<sup>®</sup> 8.0 vorgenommen. Diese Zuordnungen sind aufgrund ähnlicher Verschiebungen nicht immer eindeutig.

Massenspektrometrie:	Felddesorption (FD): MAT 212 (Datensystem Teknivent Vector 2) (Fa. Varian) Elektrosprayionisation (ESI): Esquire LC (Fa. Bruker) Die Angaben des Masse/Ladungs-Verhältnis ( $m/z$ ) der Ionen beziehen sich auf atomare Masseneinheiten und spiegeln nur den Basispeak wieder.
Röntgendiffraktometer:	Nonius CAD4 (Datenreduktion: Stoe X-RED; Strukturlösung: SHELXS-86; Auswertung und Verfeinerung: SHELXL-93) Wasserstoffatome werden durch Differenz- <i>Fouriersynthese</i> gefunden der Röntgenstruktur beigelegt.
Drehwerte:	Perkin-Elmer Polarimeter 241 ( $\lambda = 589 \text{ nm}$ )
Schmelzpunktmessgerät:	Büchi SMP-20 Tauchgerät (nicht korrigierte Werte)
UV/VIS-Spektroskopie:	Zeiss Specord UV/VIS S10 (Diodenarraydetektor)

Mein Dank gilt Frau K. JUNGK, Frau R. LEWERENZ und Frau C. RUDOLPH sowie Herrn K. O. RUNZHEIMER, Herrn Dr. R. MEUSINGER, Herrn Dr. S. BRAUN und Herrn Prof. Dr. J. J. VEITH für die Durchführung der analytischen und spektroskopischen Messungen am Clemens-Schöpf-Institut für Organische Chemie und Biochemie der TU Darmstadt.



## 2. Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)

### AAV 1: Kondensation

Eine Lösung aus der Zuckerkomponente (1.5 mmol), Natriumhydrogencarbonat (1.8 mmol) und der *CH*-aciden Verbindung (1.8 mmol) in Wasser (5 mL) wird bei 80°C die angegebene Zeit (falls nicht explizit genannt = 6 h) stark gerührt. Sollte der pH-Wert nicht im Bereich 8-10 während oder vor dem Erhitzen liegen, wird NaHCO<sub>3</sub> entsprechend nachdosiert. Nach kompletter Umsetzung (DC-Kontrolle) wird die Lösung abgekühlt, mit Essigsäureethylester (EtOAc) extrahiert (2 × 5 mL), und mit Ionenaustauscher (50 WX8; H<sup>+</sup>-Form) neutralisiert. Nach folgender Aufkonzentrierung werden die Proben mit dem NMR Spektroskop analysiert, danach mittels (Flash-)Chromatographie an Kieselgel gereinigt entweder direkt ohne weiterer Modifikation (EtOAc/MeOH/H<sub>2</sub>O = 17:3:1) oder nach Peracetylierung (siehe unten).

### AAV 2: Peracetylierung

Zu dem in Pyridin (2 mL) gelösten Zuckerderivat ( $c = 0.5 \text{ mol L}^{-1}$ ) und katalytischen Mengen 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin (DMAP) (10 mg) gibt man bei 0°C tropfenweise Essigsäureanhydrid (2 mL) und lässt über 4 h auf Raumtemperatur (RT) auftauen. Nach Einengen im Vakuum fügt man Toluol/Ethanol (5:1, v/v, 2 × 5 mL) hinzu und zieht das Lösungsmittel erneut ab. Aufgenommen in 10 mL Essigsäureethylester wird sukzessiv mit 2 M HCl<sub>(aq)</sub>- und gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (je 2 × 10 mL) gewaschen, die organische Phase über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und zur Trockene evaporisiert. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Cy/EtOAc = 1:1).

### AAV 3: Abspaltung nach Zemplén

Die acetylierte Verbindung wird in 2 mL abs. Methanol gelöst ( $c = 0.15 \text{ mol L}^{-1}$ ) und mit einer katalytischen Menge an Natriummethanolat (0.5 g L<sup>-1</sup>) versetzt. Nach Ablauf der Reaktion (0.5-5 h) neutralisiert man mit saurem Ionentauscher (20 g L<sup>-1</sup>), filtriert nach wenigen Minuten und reinigt das Produkt bei Bedarf durch Kristallisation oder Chromatographie.

**AVV 4: Phosphorylierung**

Die Zuckerkomponente (1 mmol) wird in trockenem Pyridin (15 mL) aufgenommen und nach Zugabe von 4 Å-Molekularsieb (250 mg) unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre 15 min gerührt. Jetzt wird über ein Septum Diphenylchlorophosphat (DCP) (1 mmol) injiziert und nach 1 h (DC-Kontrolle) auf vollständigen Umsatz des Eduktes geprüft. Gegebenenfalls bedarf es erneutem Zusatz an Phosphorylierungsmittel (0.5 mmol) und 1 h Rühren. Die Lösung wird mit Essigsäureethylester (10 mL), zur besseren Phasentrennung zusätzlich mit Methyl-*tert*-butylether (10 mL), verdünnt, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung extrahiert (2 × 10 mL), die vereinigte organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet, mit Toluol (20 mL) i. Vak. evaporiert und durch Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOAc/MeOH/H<sub>2</sub>O = 17:3:1) separiert.

**AAV 5: Hydrogenolyse**

Zu einem in abs. Alkohol gelösten Edukt ( $c = 1.0 \text{ mol L}^{-1}$ ) wird die entsprechende Katalysatormenge gegeben und bis zur vollständigen Umsetzung in einem Autoklav der Wasserstoffatmosphäre bei angegeben Druck und Temperatur ausgesetzt. Die über Kieselgur filtrierte Lösung wird mit Wasser ( $0.01 \text{ L mol}^{-1}$ ) verdünnt, mit Essigsäureethylester ( $2 \times 0.02 \text{ L mol}^{-1}$ ) gewaschen und i. Vak. eingengt.

**AAV 6: Ozonolyse**

Das in abs. Methanol gelöste Alken ( $c = 0.020\text{-}0.025 \text{ mol L}^{-1}$ ) wird auf  $-78^\circ\text{C}$  abgekühlt. Über eine Glasfritte leitet man bis zur Blaufärbung der Lösung Ozon ein. Anschließend treibt man mit Sauerstoff überschüssiges Ozon aus. Die  $-78^\circ\text{C}$  kalte Lösung wird durch Zutropfen von Dimethylsulfid (DMS) ( $0.5 \text{ mL mmol}^{-1}_{(\text{Olefin})}$ ) reduktiv aufgearbeitet und bis zur vollständigen Zerstörung des Ozonids bei Raumtemperatur gerührt (2-18 h). Durch mehrfaches Einengen mit Wasser wird Dimethylsulfoxid (DMSO) aus dem Produkt entfernt.

**AAV 7: Indium-vermittelte Allylierung von Ketonen**

Eine Lösung des Ketons (1 mmol) in einem Gemisch aus Ethanol/0.1 M HCl<sub>(aq)</sub> (20 mL) (10:1) wird mit dem Allylhalogenid (2.0-6.0 mmol) versetzt. Zu dieser Lösung gibt man

portionsweise Indiumpulver (2.0-4.0 mmol), rührt heftig bei Raumtemperatur oder erwärmt im Ultraschallbad auf 40°C bis eine DC-Kontrolle vollständigen Umsatz des eingesetzten Ketons anzeigt (2-48 h). Der Reaktionsansatz wird über Kieselgur filtriert, mit Wasser verdünnt (10 mL) und im Vakuum bis zu einer milchig-trüben Suspension eingeengt. Die zurückbleibende wässrige Phase wird mit Dichlormethan ( $3 \times 10$  mL) (bei Bedarf auch Essigsäureethylester) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum evaporiert und gegebenenfalls säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt.

#### **AAV 8: Zink-vermittelte Allylierung**

Zu einem in THF/ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$ -Lösung (1:4) gelösten Edukt ( $c = 0.1 \text{ mol L}^{-1}$ ) wird Zink-Staub (2-4 Äquivalente) gegeben und das Allylhalogenid (2-6 Äquivalente) über 2 h unter heftigen Rühren oder meistens auf dem Ultraschallbad zugetropft. (Bei Löslichkeitsproblemen kann bis zur vierfachen Menge THF verwendet werden.) Falls kein vollständiger Umsatz (DC-Kontrolle) erreicht wird, wird erneut Allylhalogenid (2 Äquivalente) zugegeben und die Reaktionszeit verlängert (2-72 h). Der anorganische Niederschlag wird abgesaugt und gründlich mit Diethylether und Chloroform gewaschen. In Abhängigkeit von der Löslichkeit des Saccharids wird entweder die wässrige Phase mit Chloroform ( $3 \times 10$  mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet oder direkt das Lösungsmittel i. Vak. evaporiert und säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt.

#### **AVV 9: Umsetzung mit *Bredereck*-Reagenz**

Das C-Glycosid (1.0 mmol) und *Bredereck*-Reagenz (1.5 mmol) werden in absolutem Toluol (15 mL) 20 h lang bei 65°C unter Feuchtigkeitsausschluss gerührt. Danach wird erneut *tert*-Butoxybis(dimethylamino)methan (1.5 mmol) zugegeben, die Lösung auf 110°C erhitzt und unter permanentem Rühren während der nächsten 2 h eine Zugabe wiederholt. Toluol wird im Hochvakuum entfernt, der Rückstand absolutem Methanol (7 mL) gelöst und 2 h unter Rückfluss mit Hydrazin-Hydrat Lösung ( $w = 80\%$ ) (1 mL) erhitzt. Nach Einengen i. Vak. wird das Gemisch säulenchromatographisch an Kieselgel separiert.

**AVV 10: Aldolkondensation**

Das Acetonderivat als Methylenkomponente (2.5 mmol) und der Aldehyd (3.0 mmol) werden mit Ethylendiammoniumdiacetat (3.0 mmol) und 4 Å-Molekularsieb (1 g) in abs. Toluol (20 mL) am direkten oder in abs. Chloroform am indirekten Wasserabscheider zum Rückfluss erhitzt. (Die Zugabe von weiterem Molekularsieb wirkt sich häufig positiv auf den Produktanteil aus.) Nach dem Abkühlen und Verdünnen mit Essigsäureethylester (10 mL) wäscht man mit gesättigter  $\text{NaHSO}_4$ -/2 N HCl- und gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (jeweils 2 × 10 mL). Ein kristallines Produkt wird nach Trocknen und Einengen i. Vak. erhalten, oder das Produkt muss durch Chromatographie an Kieselgel isoliert werden.

### 3. Chemische und enzymatische Synthesen

#### Phosphorylierungs-Assay

Die Substratproben an  $\alpha/\beta$ -175 entnimmt man direkt dem Reaktionsansatz Ribose-5-phosphat (180) mit Barbitursäure nach AVV 1 (4 h, 50°C) oder den gesammelten Fraktionen (jeweils 1 mL) nach einer Ionenaustauschchromatographie dieses Reaktionsansatzes mit Dowex® 1-X8 durch schrittweiser Erhöhung der  $\text{NaHCO}_3$ -Konzentration als Eluens (je 3 mL Wasser, 100 mM und 300 mM  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (DC-Kontrolle:  $n\text{-BuOH/AC/Ac}_2\text{O/H}_2\text{O} = 35:35:7:23$ )).

Präparationspuffer: 100 mM HEPES-NaOH, pH 7.5

10 mM  $\text{MgSO}_4$

ultrapures Wasser (Millipore-Q<sup>UF</sup><sub>Plus</sub>, Fa. Millipore)

#### Verwendete Enzyme und Quellen

EC 2.7.4.3	<i>Myokinase</i>	MK
	<i>ATP:AMP Phosphotransferase</i>	
	Rabbit muscle	
	Suspension in 3.2 M $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ -Lösung mit 0.001 M EDTA (pH 6)	
	SIGMA M-3003	
	0.2 mL; 2.6 $\text{mg}_{\text{Protein}} \text{mL}^{-1}$ Biuret; 2020 units $\text{mg}^{-1}$ Protein	
EC 1.1.1.27	<i>L-Lactat-Dehydrogenase</i>	LDH
	<i>L-Lactat:NAD<sup>+</sup> Oxidoreductase</i>	
	Rabbit muscle, type I: crude	
	Suspension in 3.2 M $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ -Lösung (pH 6)	
	SIGMA L-2375	
	3.9 mL; 26 $\text{mg}_{\text{Protein}} \text{mL}^{-1}$ Biuret; LDH: 47 units $\text{mg}^{-1}$ Protein	
EC 2.7.1.40	<i>Pyruvat-Kinase</i>	PK
	<i>ATP:Pyruvat 2-O-Phosphotransferase</i>	
	(SIGMA L-2375) PK: 42 units $\text{mg}^{-1}$ Protein	

Zur Bestimmung der Substrataktivität eines XMP-Derivate werden in einer 1 mL Küvette

640  $\mu\text{L}$  Pufferlösung

100  $\mu\text{L}$  ATP (100 mM) in Pufferlösung

50  $\mu\text{L}$  NADH (100 mM) in Pufferlösung

10  $\mu\text{L}$  PEP (100 mM) in Pufferlösung

2  $\mu\text{L}$  LDH (3.9 mL; 26  $\text{mg}_{\text{Protein}} \text{mL}^{-1}_{\text{Biuret}}$ ; 47  $\text{units mg}^{-1}_{\text{Protein}}$ )

mit PK (42  $\text{units mg}^{-1}_{\text{Protein}}$ )

1  $\mu\text{L}$  MK (0.2 mL; 2.6  $\text{mg}_{\text{Protein}} \text{mL}^{-1}_{\text{Biuret}}$ ; 2020  $\text{units mg}^{-1}_{\text{Protein}}$ )

mit Eppendorfpipetten zusammengegeben, gut vermischt, auf 20°C temperiert und das Substrat in verschiedenen Konzentrationen und Reinheiten inkubiert und die Initialgeschwindigkeiten der jeweiligen Substratvolumina gegen eine Reverenz aus 950  $\mu\text{L}$  Pufferlösung und 50  $\mu\text{L}$  NADH (100 mM) im UV-Photometer bei einer Wellenlänge von  $\lambda = 340 \text{ nm}$  gemessen (Schreibervorschubgeschwindigkeit:  $0.1 \text{ mm s}^{-1}$ ). Zur Bestimmung der Untergrundaktivität werden parallel immer Blindproben durchgeführt. Auf diese Weise ist es möglich, die Anwesenheit von Phosphatasen, die ATP zu ADP, AMP, Adenosin und Phosphat abbauen, in der Enzymlösung zu überprüfen und gegebenenfalls herauszumitteln. Als Vergleichswert wird die Aktivität von 100  $\mu\text{L}$  AMP (20 mM) in Pufferlösung bestimmt und gleichzeitig die Funktionstüchtigkeit der Assays überprüft.

Über die ermittelte zeitliche Absorptionsänderung kann nach dem *Lambert-Beer*'schen Gesetz für verdünnte Lösungen:  $\Delta A = \epsilon_{\text{mol}}^{\text{NADH}} \cdot \Delta c^{\text{NADH}} \cdot d$  mit  $\epsilon_{\text{mol}}^{\text{NADH}} = 6.22 \cdot 10^3 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$  ( $\lambda = 340 \text{ nm}$ , pH = 8) und einer Küvettenlänge von  $d = 1 \text{ cm}$  die Konzentrationsänderung und damit pro Zeiteinheit der tatsächliche Umsatz des jeweiligen Substrats errechnet werden ( $\frac{1}{2} \Delta c^{\text{NADH}} = \Delta c^{\text{XTP}}$  !, da für ein Equivalent XTP zwei Equivalenten PEP benötigt werden).

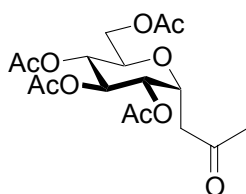
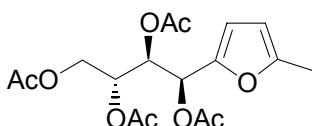
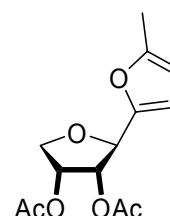
**Tabelle 1.** Eingesetzte Volumina der XMP-Lösungen mit resultierender Umsatzgeschwindigkeit (nmol min<sup>-1</sup>)<sup>A</sup>

	<b>175</b> Reaktionslösung (~20 mM)	AMP (20 mM)	AMP <sub>Plus</sub> (20 mM)	(Kontrollversuche, Effektoren)
50 µL	5.16 2.22 5.55 <b>(4.29)</b>	83.59 99.31 72.30 <b>(84.89)</b>	71.53 54.21 13.07 15.48	+ 10 µL <b>175</b> Reaktionslösung + 50 µL Ribose-5-phosphat (40 mM) + 50 µL Barbitursäure ( <b>N14</b> ) (75 mM) + 50 µL Barbitursäure ( <b>N14</b> ) (75 mM) und doppelte Enzymmenge
20 µL	6.56 0.24 <b>(3.38)</b>		84.31	+ 100 µL NaHCO <sub>3(aq)</sub> (300 mM)
10 µL	3.47 3.14 5.11 <b>(3.91)</b>			

<sup>A</sup> untergrundkorrigierte Werte, Mittelwerte in Klammern**Tabelle 2.** Eingesetzte Volumina der XMP-Lösungen mit resultierender Umsatzgeschwindigkeit (nmol min<sup>-1</sup>)<sup>A</sup>

	<b>175</b> Fraktion <sup>①</sup> (~25 mM)	<b>175P</b> Fraktion <sup>②</sup> (~10 mM)	<b>175</b> Fraktion <sup>③</sup> (~20 mM)	AMP (20 mM)
400 µL	1.40 <b>(1.40)</b>			
200 µL	8.06 22.57 1.25 <b>(10.61)</b>	2.80   <b>(2.80)</b>	3.09 6.56  <b>(4.82)</b>	
100 µL		4.29 0.68  <b>(2.51)</b>	12.83 4.44  <b>(8.63)</b>	135.68 92.65 122.75 121.11 101.33 99.65 <b>(112.19)</b>
50 µL		2.03 19.24  <b>(10.66)</b>	6.95 12.83 16.06 <b>(11.96)</b>	
10 µL	15.68 20.88 22.57 <b>(19.73)</b>	16.06 15.19  <b>(15.63)</b>	6.90 10.03 10.85 <b>(9.26)</b>	

<sup>A</sup> untergrundkorrigierte Werte, Mittelwerte in Klammern

**5,6,7,9-Tetra-*O*-acetyl-4,8-anhydro-1,3-dideoxy-D-glycero-D-ido-nonulose ( $\alpha$ -2)****(1'*S*,2'*R*,3'*R*)-2-Tetraacetoxybutyl-5-methylfuran (9)****2-(2',3'-Di-*O*-acetyl- $\beta$ -D-erythro-furanosyl)-5-methylfuran (10)** **$\alpha$ -2****9****10**

Kondensation von D-Glucose nach **AAV 1** (4 h, zum Neutralisieren wird 2 M HCl-Lösung benutzt). Der ölige Rückstand wird in Essigsäureanhydrid (5 mL) aufgenommen, Natriumacetat (0.5 g) zugegeben und für 40 min bis zum Aufklaren der Lösung auf 90°C erhitzt. Nach Aufkonzentration i. Vak. wird in EtOAc (10 mL) gelöst und mit gesättigter Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung (2 × 10 mL) gewaschen. Die organische Phase wird mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. evaporisiert und durch Flash-Chromatographie (Cy/EtOAc = 1:1) gereinigt.

Ansatz: 2.0 g (10 mmol) D-Glucose-Monohydrat  
 10.5 mL (10 mmol) Acetylaceton  
 0.8 mg (10 mmol) Natriumhydrogencarbonat und 25 mL Wasser

Ausbeute: 0.05 g (2%) **10** als gelblicher Sirup  
 ( $R_f$  = 0.56)  
 0.38 g (10%) **9** als farblose monoklinische Kristalle  
 (Schmp.<sub>MeOH</sub>: 99°C;  $[\alpha]_D^{20}$  = -52.1 ( $c$  = 1.1, CHCl<sub>3</sub>),  $R_f$  = 0.53)  
 1.48 g (38%)  **$\alpha$ -2** als farblose nadelige Kristalle  
 (Schmp.<sub>MeOH</sub>: 119°C;  $[\alpha]_D^{20}$  = +57.5 ( $c$  = 1.0, CHCl<sub>3</sub>),  $R_f$  = 0.20)

 **$\alpha$ -2:**

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 5.20 (dd, 1H, 6-H), 5.05 (dd, 1H, 5-H), 4.91 (dd, 1H, 7-H), 4.69 (ddd, 1H, 4-H), 4.06 (dd, 1H, 9-H<sub>a</sub>), 4.02 (dd, 1H, 9-H<sub>b</sub>), 3.81 (ddd, 1H, 8-H), 2.77 (dd, 1H, 3-H<sub>a</sub>), 2.71 (dd, 1H, 3-H<sub>b</sub>), 2.15 (s, 3H, 1-H), 2.02, 1.97, 1.97, 1.95 (4 s, 12H, 4 COCH<sub>3</sub>);



$$J_{3a,3b} = 16.2, J_{3a,4} = 7.5, J_{3b,4} = 6.9, J_{4,5} = 4.5, J_{5,6} = 9.0, J_{6,7} = 8.6, J_{7,8} = 8.9, \\ J_{8,9a} = 5.4, J_{8,9b} = 2.9, J_{9a,9b} = 12.2 \text{ Hz};$$

$^{13}\text{C}$ -NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 204.4 (C-2), 170.8, 170.5, 169.6, 169.5 (4  $\text{COCH}_3$ ), 70.3 (C-8), 70.0 (C-4), 69.4 (C-6), 68.4 (C-5), 67.9 (C-7), 62.1 (C-9), 41.6 (C-3), 30.5 (C-1), 20.8, 20.7 (4  $\text{COCH}_3$ );

Elementanalyse: ber. für  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_{10}$  (388.37): C 52.58, H 6.23; gef.: C 52.07, H 6.01;

MS (ESI):  $m/z$ : 411.3  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ;

$M_r$  ( $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_{10}$ ): 388.14

### 9:

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.22 (d, 1H, 3-H), 5.98 (d, 1H, 1'-H), 5.87 (dd, 1H, 4-H), 5.56 (dd, 1H, 2'-H), 5.11 (ddd, 1H, 3'-H), 4.16 (dd, 1H, 4'-H<sub>a</sub>), 4.03 (dd, 1H, 4'-H<sub>b</sub>), 2.22 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.04, 2.01, 2.00, 1.98 (4 s, 12H, 4  $\text{COCH}_3$ );  
 $J_{3,4} = 3.1$ ,  $J_{4,\text{CH}_3} = 0.8$ ,  $J_{1',2'} = 5.6$ ,  $J_{2',3'} = 6.7$ ,  $J_{3',4a'} = 3.3$ ,  $J_{3',4b'} = 5.8$ ,  $J_{4a',4b'} = 12.3 \text{ Hz}$ ;

$^{13}\text{C}$ -NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 170.6, 169.9, 169.6 (4  $\text{COCH}_3$ ), 153.3 (C-2), 146.9 (C-5), 111.2 (C-3), 106.7 (C-4), 70.5 (C-2'), 69.2 (C-3'), 66.4 (C-1'), 61.8 (C-4'), 20.9, 20.8 (4  $\text{COCH}_3$ ), 13.7 ( $\text{CH}_3$ );

Elementanalyse: ber. für  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_9$  (370.13): C 55.13, H 5.99; gef.: C 55.06, H 6.01;

MS (FD):  $m/z$ : 370  $[\text{M}]^+$ ;

$M_r$  ( $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_9$ ): 370.13

### 10:

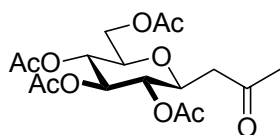
$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.26 (d, 1H, 3-H), 5.92 (dd, 1H, 4-H), 5.51 (ddd, 1H, 3'-H), 5.47 (dd, 1H, 2'-H), 4.87 (d, 1H, 1'-H), 4.35 (dd, 1H, 4'-H<sub>a</sub>), 3.92 (dd, 1H, 4'-H<sub>b</sub>), 2.27 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.10, 2.05 (2 s, 6H, 2  $\text{COCH}_3$ );  
 $J_{3,4} = 3.2$ ,  $J_{4,\text{CH}_3} = 0.9$ ,  $J_{1',2'} = 6.5$ ,  $J_{2',3'} = 5.3$ ,  $J_{3',4a'} = 5.2$ ,  $J_{3',4b'} = 3.6$ ,  $J_{4a',4b'} = 10.3 \text{ Hz}$ ;

$^{13}\text{C}$ -NMR (125.75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 169.0, 168.7 (2  $\text{COCH}_3$ ), 152.3 (C-2), 147.6 (C-5), 109.3 (C-3), 105.4 (C-4), 74.3 (C-1'), 72.7 (C-2'), 70.4 (C-3'), 69.6 (C-4'), 19.6, 19.5 (2  $\text{COCH}_3$ ), 12.6 ( $\text{CH}_3$ );

gsNOESY: 1'-H  $\Leftrightarrow$  3-H, 1'-H  $\neq$  3'-H, 1'-H  $\neq$  4'-H<sub>a</sub>, 1'-H  $\Leftrightarrow$  4'-H<sub>b</sub>, 2'-H  $\Leftrightarrow$  4'-H<sub>a</sub>, 2'-H  $\neq$  4'-H<sub>b</sub>;

MS (FD):  $m/z$ : 268  $[\text{M}]^+$ ;

$M_r$  ( $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_6$ ): 268.09

**5,6,7,9-Tetra-*O*-acetyl-4,8-anhydro-1,3-dideoxy-D-glycero-D-gulo-nonulose ( $\beta$ -2)** **$\beta$ -2**

Kondensation von D-Glucose nach **AAV 1** (4 h, zum Neutralisieren wird 2 M HCl-Lösung verwendet) und Peracetylieren nach **AAV 2** mit anschließender Flash-Chromatographie an Kieselgel (Cy/EtOAc = 1:1).

Alternativ dazu kann das Produkt direkt aus dem acetylierten Rohgemischs in MeOH (1.33 g, 35%) oder in MeOH/MTBE-Mischungen (2.47 g, 65%) kristallisiert werden.

Ansatz: 2.0 g (10 mmol) D-Glucose-Monohydrat  
 10.5 mL (10 mmol) Acetylaceton  
 0.8 mg (10 mmol) Natriumhydrogencarbonat  
 25 mL Wasser

Ausbeute: 3.30 g (85%)  **$\beta$ -2** als farblose nadelige Kristalle  
 (Schmp.-MeOH: 102°C;  $[\alpha]_D^{20} = -8.8$  ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>),  $R_f = 0.28$ )

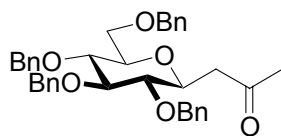
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 5.14$  (dd, 1H, 6-H), 4.97 (dd, 1H, 7-H), 4.82 (dd, 1H, 5-H), 4.17 (dd, 1H, 9-H<sub>a</sub>), 3.98 (dd, 1H, 9-H<sub>b</sub>), 3.93 (ddd, 1H, 4-H), 3.62 (ddd, 1H, 8-H), 2.67 (dd, 1H, 3-H<sub>a</sub>), 2.44 (dd, 1H, 3-H<sub>b</sub>), 2.12 (s, 3H, 1-H), 2.0, 1.95, 1.95, 1.93 (4 s, 12H, 4 COCH<sub>3</sub>);  
 $J_{3a,3b} = 16.6$ ,  $J_{3a,4} = 8.9$ ,  $J_{3b,4} = 3.1$ ,  $J_{4,5} = J_{5,6} = J_{6,7} = J_{7,8} = 9.8$ ,  $J_{8,9a} = 5.0$ ,  $J_{8,9b} = 2.2$ ,  $J_{9a,9b} = 12.3$  Hz;

<sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 205.1$  (C-2), 170.7, 170.3, 170.0, 169.6 (4 COCH<sub>3</sub>), 75.8 (C-8), 74.1 (C-4), 73.9 (C-6), 71.6 (C-5), 68.5 (C-7), 62.1 (C-9), 45.3 (C-3), 31.1 (C-1), 20.8- 20.7 (4 COCH<sub>3</sub>);

Elementanalyse: ber. für C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>O<sub>10</sub> (388.37): C 52.58, H 6.23; gef.: C 52.22, H 6.21;

MS (FD):  $m/z$ : 389 [M + H]<sup>+</sup>;

M<sub>r</sub> (C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>O<sub>10</sub>): 388.14

**5,6,7,9-Tetra-*O*-benzyl-4,8-anhydro-1,3-didesoxy-D-glycero-D-gulo-nonulose (8)****8**

Nach Lösen von **45** (1.71 mmol) in Aceton (20 mL) und Zugabe von Wasser (5 mL) sowie 500 mg saurem Ionenaustauscher wird 16 h unter Rückfluss erhitzt, danach filtriert und erneut Toluol (20 mL) und Wasser (15 mL) zugegeben. Nach Evaporation von Aceton und Phasentrennung wird die wässrige Phase zweimal mit Toluol (10 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden i. Vak. eingengt und zum Entfernen des restlichen Wassers mit Toluol (2 × 10 mL) nachrotiert.

Ansatz: 1.07 g (1.71 mmol) **45**

500 mg Dowex<sup>®</sup> 50 WX8 (100-200 mesh), H<sup>+</sup>-Form, praktisch

20 mL Aceton

5 mL Wasser

Ausbeute: 894 mg (90%) **8** farbloser Sirup

(Smp.<sub>MTBE</sub>: 68.5°C;  $[\alpha]_D^{20} = -0.3$  ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>);

$R_f = 0.22$  in Cy/MTBE = 3:1)

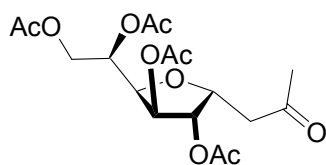
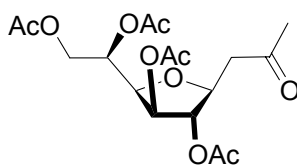
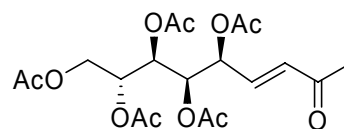
<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.23$ -7.10 (m, 20 H, 4 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4.84+4.78, 4.82+4.54, 4.73+4.54, 4.49+4.40 (8 d, 8H, 4 CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 3.66 (ddd, 1H, 4-H), 3.64-3.54 (m, 4H, 6-H, 8-H, 9-H<sub>2</sub>), 3.35 (dd, 1H, 7-H), 3.23 (dd, 1H, 5-H), 2.61 (dd, 1H, 3-H<sub>a</sub>), 2.48 (dd, 1H, 3-H<sub>b</sub>), 2.04 (s, 3H, CH<sub>3</sub>);  
 $J_{3a,3b} = 15.5$ ,  $J_{3a,4} = 3.5$ ,  $J_{3b,4} = 8.6$ ,  $J_{4,5} = 9.3$ ,  $J_{5,6} = 9.1$ ,  $J_{6,7} = 9.2$ ,  $J_{7,8} = 3.0$ ,  
 $J_{CH_{2a}C_6H_5, CH_{2b}C_6H_5} = 10.9$ -12.2 Hz;

<sup>13</sup>C-NMR (125.75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 205.4$  (C-2), 137.5, 137.2, 137.1, 137.0 (4 CH<sub>ar</sub><sup>i</sup>), 128.7-126.6 (20 CH<sub>ar</sub>), 82.2 (C-6), 80.3 (C-5), 78.4 (C-7), 78.0 (C-8), 74.6 (C-4), 74.5 (C-9), 74.5, 74.0, 72.4, 67.9 (4 CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 45.0 (C-3), 29.8 (CH<sub>3</sub>);

Elementanalyse: ber. für C<sub>37</sub>H<sub>40</sub>O<sub>6</sub> (580.71): C 76.53, H 6.94; gef.: C 76.37, H 6.96

MS (ESI):  $m/z$ : 603.1 [M + Na]<sup>+</sup>;

M<sub>r</sub> (C<sub>37</sub>H<sub>40</sub>O<sub>6</sub>): 580.28

**5,6,7,9-Tetra-*O*-acetyl-4,7-anhydro-1,3-didesoxy-D-glycero-D-ido-nonulose ( $\alpha$ -15)****5,6,7,9-Tetra-*O*-acetyl-4,7-anhydro-1,3-didesoxy-D-glycero-D-gulo-nonulose ( $\beta$ -15)****(*E*)-5,6,7,8,9-Penta-*O*-acetyl-1,3,4-tridesoxy-D-gluco-3-en-nonulose (**16**)** $\alpha$ -15 $\beta$ -15**16**

Kondensation von D-Glucose nach **AAV 1** (6 h, zusätzliche  $\text{NaHCO}_3$ -Zugabe während der Reaktion, um wieder pH-Wert = 8-9 einzustellen, Neutralisation nicht erforderlich). Nach kurzer Aufkonzentration i. Vak., aber nicht zur Trockne, wird nach **AAV 2** peracetyliert und mit Säulenchromatographie an Kieselgel (Cy/EtOAc = 1:1) gereinigt. Beim Einengen der Fraktion wird der ausfallende Niederschlag in MeOH (25 mL) umkristallisiert.

Ansatz: 9.9 g (50 mmol) D-Glucose-Monohydrat  
 63.0 mL (60 mmol) Acetylaceton  
 5.04 mg (60 mmol) Natriumhydrogencarbonat  
 125 mL Wasser

Ausbeute: 722 mg (3%) **16** als farblose nadelige Kristalle  
 (Schmp.<sub>MeOH</sub>: 122.5°C;  $[\alpha]_D^{20} = +26.7$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ),  $R_f = 0.31$ )  
 9.81 g (51%) **15** ( $\alpha/\beta = 3:1$ ) als farbloser Sirup  
 ( $R_f = 0.29$ )

 **$\alpha$ -15:**

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 5.43$  (dd, 1H, 6-H), 5.21 (dd, 1H, 5-H), 5.16 (ddd, 1H, 8-H), 4.69 (ddd, 1H, 4-H), 4.54 (dd, 1H, 9- $\text{H}_a$ ), 4.29 (dd, 1H, 7-H), 4.10 (dd, 1H, 9- $\text{H}_b$ ), 2.79 (dd, 1H, 3- $\text{H}_a$ ), 2.61 (dd, 1H, 3- $\text{H}_b$ ), 2.17 (s, 3H, 1-H), 2.13, 2.03, 2.02, 1.97 (4 s, 12H, 4  $\text{COCH}_3$ );  
 $J_{3a,3b} = 17.0$ ,  $J_{3a,4} = 7.4$ ,  $J_{3b,4} = 5.9$ ,  $J_{4,5} = 3.4$ ,  $J_{5,6} = 0.1$ ,  $J_{6,7} = 3.8$ ,  $J_{7,8} = 9.6$ ,  
 $J_{8,9a} = 2.5$ ,  $J_{8,9b} = 5.4$ ,  $J_{9a,9b} = 12.3$  Hz;

$^{13}\text{C}$ -NMR (125.75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 205.6 (C-2), 171.0, 170.0, 169.6, 169.5 (4  $\text{COCH}_3$ ), 77.2 (C-5), 77.1 (C-7), 76.6 (C-4), 75.0 (C-6), 68.2 (C-8), 63.7 (C-9), 43.2 (C-3), 30.8 (C-1), 21.1, 21.0, 20.9, 20.8 (4  $\text{COCH}_3$ );

gsNOESY:  $3\text{-H}_a \Leftrightarrow 5\text{-H} < 3\text{-H}_b \Leftrightarrow 5\text{-H}$ ,  $3\text{-H}_a \Leftrightarrow 7\text{-H} > 3\text{-H}_b \Leftrightarrow 7\text{-H}$ ,  $3\text{-H} \neq 6\text{-H}$ ,  $4\text{-H} \Leftrightarrow 8\text{-H}$ ;

$M_r$  ( $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_{10}$ ): 388.14

### **$\beta$ -15:**

$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.36 (dd, 1H, 6-H), 5.18 (ddd, 1H, 8-H), 4.81 (dd, 1H, 5-H), 4.54 (dd, 1H, 9- $\text{H}_a$ ), 4.29 (ddd, 1H, 4-H), 4.18 (dd, 1H, 7-H), 4.07 (dd, 1H, 9- $\text{H}_b$ ), 2.87 (dd, 1H, 3- $\text{H}_a$ ), 2.83 (dd, 1H, 3- $\text{H}_b$ ), 2.20 (s, 3H, 1-H), 2.11, 2.04, 2.02, 2.0 (4 s, 12H, 4  $\text{COCH}_3$ );

$J_{3a,3b} = 16.4$ ,  $J_{3a,4} = 7.7$ ,  $J_{3b,4} = 5.4$ ,  $J_{4,5} = 3.1$ ,  $J_{6,7} = 3.5$ ,  $J_{7,8} = 9.2$ ,  $J_{8,9a} = 2.5$ ,  $J_{8,9b} = 5.4$ ,  $J_{9a,9b} = 12.3$  Hz;

$^{13}\text{C}$ -NMR (125.75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 205.7 (C-2), 171.0, 170.0, 169.8, 169.7 (4  $\text{COCH}_3$ ), 81.4 (C-5), 80.9 (C-4), 78.4 (C-7), 75.8 (C-6), 68.2 (C-8), 63.6 (C-9), 47.4 (C-3), 31.1 (C-1), 21.1, 21.0, 20.9, 20.8 (4  $\text{COCH}_3$ );

gsNOESY:  $3\text{-H}_2 \Leftrightarrow 5\text{-H}$ ,  $4\text{-H} \Leftrightarrow 6\text{-H} < 4\text{-H} \Leftrightarrow 7\text{-H}$ ;

$M_r$  ( $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_{10}$ ): 388.14

### **16:**

$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.62 (dd, 1H, 4-H), 6.12 (dd, 1H, 3-H), 5.47 (ddd, 1H, 5-H), 5.33 (dd, 1H, 7-H), 5.28 (dd, 1H, 6-H), 5.0 (ddd, 1H, 8-H), 4.18 (dd, 1H, 9- $\text{H}_a$ ), 4.03 (dd, 1H, 9- $\text{H}_b$ ), 2.21 (s, 3H, 1-H), 2.07, 2.04, 2.02, 1.98, 1.98 (5 s, 15H, 5  $\text{COCH}_3$ );

$J_{3,4} = 16.0$ ,  $J_{3,5} = 1.5$ ,  $J_{4,5} = 5.2$ ,  $J_{5,6} = 6.5$ ,  $J_{6,7} = 3.6$ ,  $J_{7,8} = 7.4$ ,  $J_{8,9a} = 3.1$ ,  $J_{8,9b} = 5.5$ ,  $J_{9a,9b} = 13.5$  Hz;

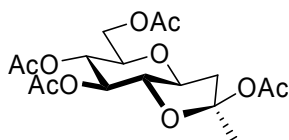
$^{13}\text{C}$ -NMR (125.75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 196.3 (C-2), 169.5, 168.8, 168.7, 168.6, 168.3 (5  $\text{COCH}_3$ ), 137.5 (C-4), 131.2 (C-3), 69.5 (C-5), 68.9 (C-6), 67.5 (C-8), 67.3 (C-7), 60.5 (C-9), 26.6 (C-1), 19.8, 19.7, 19.7, 19.7, 19.6 (5  $\text{COCH}_3$ );

MS (ESI):  $m/z$ : 453.2  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ;

$M_r$  ( $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_{11}$ ): 430.15

**2-Acetoxy-6,7,9-*O*-Acetyl-4,8-Anhydro-1,3-dideoxy-D-glycero-D-gulo-nonulose-2,5-acetal ( $\beta$ -17)**

(2*R*,3*aR*,6*S*,7*S*)-2,6,7-Triacetoxy-hexahydro-5-(acetoxymethyl)-2-methyl-2*H*-furo[3,2-*b*]pyran



**$\beta$ -17**

Kondensation von D-Glucose nach **AAV 1** (4 h, anstatt zu Neutralisieren wurde pH = 5 eingestellt) und Peracetylierung nach **AVV 2** mit anschließender Chromatographie an Kieselgel (Cy/EtOAc = 1:1).

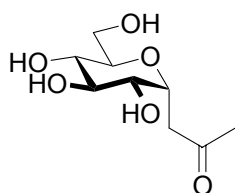
Ansatz: 1.98 g (10 mmol) D-Glucose-Monohydrat  
 1.14 g (8 mmol) 2,4,6-Heptantrion (**N13**)  
 4.2 g (10 mmol) Natriumhydrogencarbonat und 25 mL Wasser

Ausbeute: 38 mg (1%)  **$\beta$ -17**  
 ( $R_f = 0.56$ )  
 (Mit der anhand der  $^1\text{H-NMR}$ -Integrale bestimmten Gemischzusammensetzung wurde die Menge an  **$\beta$ -17** neben  $\alpha/\beta$ -D-Glucose-Pentaacetat ermittelt.)

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 5.23$  (ddd, 1H, 4-H), 5.0 (dd, 1H, 5-H), 4.88 (ddd, 1H, 8-H), 4.48 (dd, 1H, 9- $\text{H}_a$ ), 4.39 (d, 1H, 6-H), 4.26 (dd, 1H, 9- $\text{H}_b$ ), 4.11-4.07 (m, 1H, 7-H), 2.42 (dd, 1H, 3- $\text{H}_a$ ), 2.12, 2.09, 2.08, 2.05, 2.02 (5 s, 15H, 5  $\text{COCH}_3$ ) 1.71 (dd, 1H, 3- $\text{H}_b$ ), 1.59 (s, 3H, 1-H);  
 $J_{3a,3b} = 13.1$ ,  $J_{3a,4} = 7.1$ ,  $J_{3b,4} = 10.2$ ,  $J_{4,5} = 9.1$ ,  $J_{5,6} = 4.3$ ,  $J_{8,9a} = 2.4$ ,  $J_{8,9a} = 2.8$ ,  $J_{9a,9b} = 12.3$  Hz;

$^{13}\text{C-NMR}$  (125.75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 170.7$ , 170.3, 170.0, 169.6 (5  $\text{COCH}_3$ ), 108.4 (C-2), 75.1 (C-5), 71.3, 70.7, 69.9 (C-6, C-7, C-8), 67.8 (C-4), 62.1 (C-9), 41.0 (C-3), 23.3 (C-1), 20.9-20.5 (4  $\text{COCH}_3$ );

$M_r$  ( $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_{10}$ ): 388.14

**4,8-Anhydro-1,3-dideoxy-D-glycero-D-ido-nonulose ( $\alpha$ -34)** **$\alpha$ -34**

Kondensation von D-Glucose nach **AAV 1** und anschließender Chromatographie an Kieselgel (EtOAc/MeOH/H<sub>2</sub>O = 15:4:1) [Flash-Chromatographie (EtOAc/MeOH/H<sub>2</sub>O = 17:3:1)] {oder durch *Zemplén*-Verseifung von  **$\alpha$ -2** nach **AAV 3**}.

Ansatz: 297 mg (1.5 mmol) D-Glucose-Monohydrat  
 180 mg  $\equiv$  186  $\mu$ L (1.8 mmol) Acetylaceton  
 151 mg (1.8 mmol) Natriumhydrogencarbonat  
 5 mL Wasser

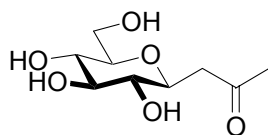
Ausbeute: 17 mg (5%)  **$\alpha$ -34** als farbloser Sirup  
 [19 mg (9%)  **$\alpha$ -34** (1.0 mmol Ansatz)]  
 {10 mg (3%)  **$\alpha$ -34** als leicht gelblicher Sirup}  
 ( $R_f$  = 0.36)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 4.59 (ddd, 1H, 4-H), 3.81-3.50 (m, 5H, 6-, 7-, 8-H, 9-H<sub>2</sub>), 3.40 (dd, 1H, 5-H), 2.99-2.96 (m, 2H, 3-H<sub>2</sub>), 2.28 (s, 3H, 1-H);

$J_{3a,4} = 8.2$ ,  $J_{3b,4} = J_{4,5} = 6.0$  Hz;

<sup>13</sup>C-NMR(75.5 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 215.5 (C-2), 76.0 (C-8), 75.7 (C-6), 74.8 (C-4), 73.0 (C-5), 72.5 (C-7), 63.3 (C-9), 42.2 (C-3), 32.4 (C-1);

$M_r$  (C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>O<sub>6</sub>): 220.09

**4,8-Anhydro-1,3-dideoxy-D-glycero-D-gulo-nonulose ( $\beta$ -34)** **$\beta$ -34**

Kondensation von D-Glucose nach **AAV 1** und anschließender Chromatographie an Kieselgel (EtOAc/MeOH/H<sub>2</sub>O = 15:4:1) [Flash-Chromatographie (EtOAc/MeOH/H<sub>2</sub>O = 17:3:1)] {oder durch *Zemplén*-Verseifung von  **$\beta$ -2** nach **AAV 3**}.

Ansatz: 297 mg (1.5 mmol) D-Glucose-Monohydrat  
 180 mg  $\equiv$  186  $\mu$ L (1.8 mmol) Acetylaceton  
 151 mg (1.8 mmol) Natriumhydrogencarbonat  
 5 mL Wasser

Ausbeute: 251 mg (76%)  **$\beta$ -34** als farbloser Sirup  
 [185 mg (84%)  **$\beta$ -34** (1.0 mmol Ansatz)]  
 {301 mg (91%)  **$\beta$ -34** als leicht gelblicher Sirup}  
 ( $[\alpha]_D^{20} = +11.0$  ( $c = 1.0$ , H<sub>2</sub>O);  $R_f = 0.33$ )

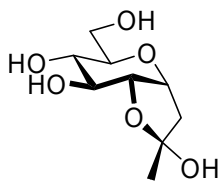
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta = 3.85$  (dd, 1H, 9-H<sub>a</sub>), 3.80 (ddd, 1H, 4-H), 3.68 (dd, 1H, 9-H<sub>b</sub>), 3.49 (dd, 1H, 6-H), 3.45-3.34 (m, 2H, 7-, 8-H), 3.23 (dd, 1H, 5-H), 3.04 (dd, 1H, 3-H<sub>a</sub>), 2.73 (dd, 1H, 3-H<sub>b</sub>), 2.27 (s, 3H, 1-H);  
 $J_{3a,3b} = 16.7$ ,  $J_{3a,4} = 3.1$ ,  $J_{3b,4} = 9.2$ ,  $J_{4,5} = 9.5$ ,  $J_{5,6} = 9.3$ ,  $J_{6,7} = 8.9$ ,  $J_{7,8} = 9.0$ ,  
 $J_{8,9a} = 2.0$ ,  $J_{8,9b} = 5.0$ ,  $J_{9a,9b} = 12.3$  Hz;

<sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta = 216.1$  (C-2), 82.0 (C-8), 79.7 (C-6), 77.8 (C-4), 75.6 (C-5), 72.2 (C-7), 63.3 (C-9), 48.1 (C-3), 32.3 (C-1);

MS (FD):  $m/z$ : 221 [M + H]<sup>+</sup>;

M<sub>r</sub> (C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>O<sub>6</sub>): 220.09



**4,8-Anhydro-1,3-didesoxy-D-glycero-D-ido-nonulose-2,5-halbacetal ( $\alpha$ -35)**(2*S*,3*aR*,6*S*,7*S*)-Hexahydro-5-(hydroxymethyl)-2-methyl-2*H*-furo[3,2-*b*]pyran-2,6,7-triol **$\alpha$ -35**

*Zemplén*-Verseifung von **16** nach **AAV 3** unter N<sub>2</sub>-Schutzgas, Filtration über einen Anionenaustauscher und schonende Evaporation des Lösungsmittels [Kondensation von D-Glucose nach **AAV 1** (Aufarbeitung: pH = 5)]

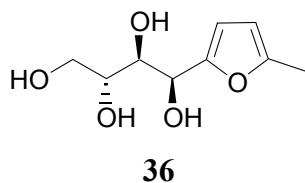
Ansatz: 50 mg (0.115 mmol) **16**  
 [3.0 g (15 mmol) D-Glucose-Monohydrat]  
 [1.86 mL (18 mmol) Acetylaceton]  
 [1.51 g (18 mmol) Natriumhydrogencarbonat]  
 [50 mL Wasser]

Ausbeute: 12 mg (46%) **35** ( $\alpha/\beta$  = 7:3)  
 direkt durch NMR-Analyse neben **34** (53%,  $\alpha/\beta$  = 5:2) identifiziert  
 [0.69 g (21%)  **$\alpha$ -35** (anhand der <sup>1</sup>H-NMR Integrale neben  **$\alpha/\beta$ -34** bestimmt)]  
 (*R*<sub>f</sub> = 0.33)

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 5.05 (ddd, 1H, 4-H), 4.66 (dd, 1H, 5-H), 4.30-4.27 (m, 1H, 6-H), 3.99-3.96 (m, 1H, 7-H), 3.93-3.87 (m, 1H, 8-H), 3.78 (dd, 1H, 9-H<sub>a</sub>), 3.63 (dd, 1H, 9-H<sub>b</sub>), 2.42 (dd, 1H, 3-H<sub>a</sub>), 2.04 (dd, 1H, 3-H<sub>b</sub>), 1.55 (s, 3H, 1-H);  
 $J_{3a,3b}$  = 14.7,  $J_{3a,4}$  = 7.7,  $J_{3b,4}$  = 3.7,  $J_{4,5}$  = 4.8,  $J_{5,6}$  = 0.1,  $J_{8,9a}$  = 2.4,  $J_{8,9b}$  = 1.4,  $J_{9a,9b}$  = 12.0 Hz;

<sup>13</sup>C-NMR (125.75 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 105.4 (C-2), 85.0 (C-5), 80.8 (C-8), 77.4 (C-6), 72.2 (C-7), 66.9 (C-4), 61.8 (C-9), 43.0 (C-3), 28.1 (C-1);

*M*<sub>r</sub> (C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>O<sub>6</sub>): 220.09

**(1'S,2'R,3'R)-2-Tetrahydroxybutyl-5-methylfuran (36)**

Kondensation von D-Glucose nach **AAV 1** (24 h) und anschließender Chromatographie an Kieselgel (EtOAc/MeOH/H<sub>2</sub>O = 17:3:1) [oder durch *Zemplén*-Verseifung von **α-2** nach **AAV 3**].

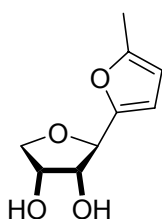
Ansatz: 297 mg (1.5 mmol) D-Glucose-Monohydrat  
 180 mg  $\equiv$  186  $\mu$ L (1.8 mmol) Acetylaceton  
 151 mg (1.8 mmol) Natriumhydrogencarbonat  
 5 mL Wasser

Ausbeute: 6 mg (2%) **36** als farbloser Sirup  
 [294 mg (97%) **36** als farbloser Sirup]  
 ( $R_f = 0.81$ )

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 6.44 (d, 1H, 3-H), 6.07 (dd, 1H, 4-H), 4.72 (d, 1H, 1'-H), 4.48 (dd, 1H, 2'-H), 4.41 (ddd, 1H, 3'-H), 4.23 (dd, 1H, 4'-H<sub>a</sub>), 3.88 (dd, 1H, 4'-H<sub>b</sub>), 2.24 (d, 3H, CH<sub>3</sub>);  
 $J_{3,4} = 3.1$ ,  $J_{4,\text{CH}_3} = 0.9$ ,  $J_{1',2'} = 8.0$ ,  $J_{2',3'} = 4.6$ ,  $J_{3',4a'} = 6.1$ ,  $J_{3',4b'} = 1.9$ ,  $J_{4a',4b'} = 10.3$  Hz;

<sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 156.9 (C-2), 151.6 (C-5), 114.1 (C-3), 109.3 (C-4), 78.3 (C-2'), 76.8 (C-3'), 75.3 (C-4'), 73.7 (C-1'), 15.5 (CH<sub>3</sub>);

$M_r$  (C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub>): 202.08

**2-( $\beta$ -D-erythro-furanosyl)-5-methylfuran (37)****37**

Kondensation von D-Glucose nach **AAV 1** (anstatt zu Neutralisieren wurde pH = 5 eingestellt) mit anschließender Chromatographie an Kieselgel (EtOAc/MeOH/H<sub>2</sub>O = 17:3:1).

Ansatz: 3.0 g (15 mmol) D-Glucose-Monohydrat  
1.86 mL (18 mmol) Acetylaceton  
1.51 g (18 mmol) Natriumhydrogencarbonat  
50 mL Wasser

Ausbeute: 6 mg (<1%) **37** als farbloser Kristalle  
(Schmp. = 144-145°C; *R<sub>f</sub>* = 0.54)

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 6.31 (d, 1H, 3-H), 6.06 (dd, 1H, 4-H), 4.83 (d, 1H, 1'-H), 3.92 (dd, 1H, 2'-H), 3.76 (dd, 1H, 4'-H<sub>a</sub>), 3.69 (ddd, 1H, 3'-H), 3.59 (dd, 1H, 4'-H<sub>b</sub>), 2.28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>);

*J*<sub>3,4</sub> = 3.0, *J*<sub>4,CH<sub>3</sub></sub> = 0.9, *J*<sub>1',2'</sub> = 4.7, *J*<sub>2',3'</sub> = 6.7, *J*<sub>3',4a'</sub> = 3.0, *J*<sub>3',4b'</sub> = 6.7, *J*<sub>4a',4b'</sub> = 11.7 Hz;

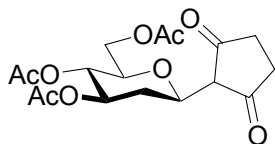
<sup>13</sup>C-NMR (125.75 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 153.2 (C-2), 152.1 (C-5), 109.0 (C-3), 106.5 (C-4), 73.6 (C-2'), 71.9 (C-3'), 67.2 (C-1'), 62.9 (C-4'), 12.9 (CH<sub>3</sub>);

MS (ESI): *m/z*: 227.1 [M + Na + H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>;

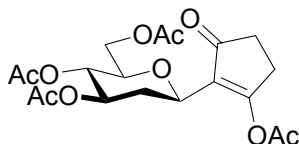
*M<sub>r</sub>* (C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>): 184.07

**2-(3',4',6'-Tri-*O*-acetyl-2'-desoxy- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-1,3-cyclopentandion ( $\beta$ -39)**

**3-Acetyl-2-(3',4',6'-tri-*O*-acetyl-2'-desoxy- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-1-cyclopentan-2-enonether ( $\beta$ -40)**



$\beta$ -39



$\beta$ -40

Kondensation von 2-Desoxy-D-glucose (**38**) nach **AAV 1** (14 h) und Peracetylierung nach **AAV 2** mit Chromatographie an Kieselgel (EtOAc/MeOH/H<sub>2</sub>O = 17:3:1).

Ansatz: 297 mg (1.0 mmol) 2-Desoxy-D-glucose (**38**)  
 117 mg (1.2 mmol) 1,3-Cyclopentandion (**N5**)  
 202 mg (2.4 mmol) Natriumhydrogencarbonat in 5 mL Wasser

Ausbeute: 181 mg (44%)  $\beta$ -40 (Atropisomere = 1:1) als gelber Sirup  
 ( $R_f$  = 0.66)  
 70 mg (19%)  $\beta$ -39 als bräunlicher Sirup  
 ( $R_f$  = 0.25)

**$\beta$ -39:**

**2-(3',4',6'-Tri-*O*-acetyl-2'-desoxy- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-2-deutero-1,3-cyclopentandion**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 5.15 (ddd, 1H, 3'-H), 4.98 (dd, 1H, 4'-H), 4.44 (dd, 1H, 1'-H), 4.37 (dd, 1H, 6'-H<sub>a</sub>), 4.08 (dd, 1H, 6'-H<sub>b</sub>), 3.87 (ddd, 1H, 5'-H), 2.62 (ddd, 1H, 2'-H<sub>a</sub>), 2.37-2.34 (m, 4H, 4-,5-H<sub>2</sub>), 2.11, 2.10, 2.07 (3 s, 9H, 3 COCH<sub>3</sub>), 1.99 (ddd, 1H, 2'-H<sub>b</sub>);

$J_{1',2a'} = 12.1$ ,  $J_{1',2b'} = 1.8$ ,  $J_{2a',2b'} = 13.0$ ,  $J_{2a',3'} = 11.5$ ,  $J_{2b',3'} = 5.2$ ,  $J_{3',4'} = 9.4$ ,  $J_{4',5'} = 9.7$ ,  $J_{5',6a'} = 3.9$ ,  $J_{5',6b'} = 1.0$ ,  $J_{6a',6b'} = 13.1$  Hz;

<sup>13</sup>C-NMR (125.75 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 208.2 (C-1, C-3), 176.7, 176.5, 176.3, (3 COCH<sub>3</sub>), 114.8 (C-2), 78.0 (C-5'), 76.2 (C-3'), 72.8 (C-4'), 72.3 (C-1'), 65.7 (C-6'), 35.1 (C-2'), 34.7 (C-4, C-5), 23.4, 23.2, 23.1 (3 COCH<sub>3</sub>);

MS (ESI):  $m/z$ : 393.5 [ $M_{(D=H)} + Na$ ]<sup>+</sup>, 394.5 [ $M + Na$ ]<sup>+</sup>;

$M_r$  (C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>DO<sub>9</sub>): 371.13

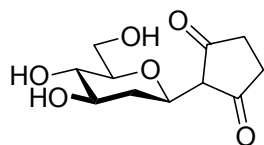
**$\beta$ -40:**

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.38 (dd, 1H, 4'-H), 5.27 (ddd, 1H, 3'-H), 5.09 (ddd, 1H, 5'-H), 4.24 (dd, 1H, 6'-H<sub>a</sub>), 4.10 (dd, 1H, 6'-H<sub>b</sub>), 3.50-3.46 (m, 1H, 1'-H), 2.71-2.67 (m, 2H, 5-H<sub>2</sub>), 2.54-2.51 (m, 2H, 4-H<sub>2</sub>), 2.18 (1 s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 2.17-2.13 (m, 1H, 2'-H<sub>a</sub>), 2.05, 2.04, 1.97 (3 s, 9H, 3  $\text{COCH}_3$ ), 1.93-1.87 (m, 1H, 2'-H<sub>b</sub>);  $J_{3',4'} = 2.7$ ,  $J_{4',5'} = 8.2$ ,  $J_{5',6a'} = 2.7$ ,  $J_{5',6b'} = 5.7$ ,  $J_{6a',6b'} = 12.4$  Hz;

$^{13}\text{C-NMR}$  (125.75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 202.7/201.9 (C-1), 179.7/178.5 (C-3), 170.7, 170.2, 170.1, 170.0/169.9 (4  $\text{COCH}_3$ ), 119.9/119.4 (C-2), 70.3 (C-4'), 68.9 (C-3'), 68.7 (C-5'), 62.2 (C-6'), 34.2/34.1 (C-5), 32.1 (C-2'), 25.0/25.0 (C-4), 24.9 (C-1'), 20.8/20.7, 20.6, 20.6, 20.5 (4  $\text{COCH}_3$ );

MS (ESI):  $m/z$ : 413.2  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ;

$M_r$  ( $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_{10}$ ): 412.14

**2-(2'-Desoxy- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-1,3-cyclopentandion (41)****41**

*Zemplén*-Abspaltung nach **AAV 3** (20 min) von  **$\beta$ -39**.

Ansatz: 70 mg (0.19 mmol)  **$\beta$ -39**

52 mg (1.0 mmol) Natriumethanolat

10 mL Methanol/Wasser (1:1)

Ausbeute: 40 mg (87%) **41** als leicht kristallisierende Schmelze

**2-(2'-Desoxy- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-2-deutero-1,3-cyclopentandion**

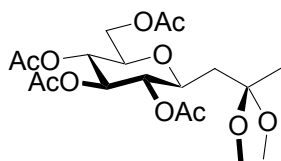
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  = 4.40 (dd, 1H, 1'-H), 3.84 (dd, 1H, 6'-H<sub>a</sub>), 3.76 (dd, 1H, 6'-H<sub>b</sub>), 3.73-3.67 (m, 1H, 3'-H), 3.42-3.37 (m, 2H, 4'-, 5'-H), 2.58-2.57 (m, 4H, 4-, 5-H<sub>2</sub>), 2.14 (ddd, 1H, 2'-H<sub>a</sub>), 1.94 (ddd, 1H, 2'-H<sub>b</sub>);

$J_{1',2a'} = 11.9$ ,  $J_{1',2b'} = 2.0$ ,  $J_{2a',2b'} = 13.1$ ,  $J_{2a',3'} = 11.7$ ,  $J_{2b',3'} = 5.1$ ,  $J_{5',6a'} = 1.8$ ,  $J_{5',6b'} = 4.6$ ,  $J_{6a',6b'} = 12.5$  Hz;

$^{13}\text{C-NMR}$  (125.75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  = 200.9 (C-1, C-3), 115.6 (C-2), 80.7 (C-5'), 72.7 (C-3'), 71.3 (C-4'), 69.2 (C-1'), 61.4 (C-6'), 35.8 (C-2'), 30.8 (C-4, C-5);

MS (ESI):  $m/z$ : 267.1 [ $\text{M}_{(\text{D}=\text{H})} + \text{Na}$ ] $^+$ ;

$M_r$  ( $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{DO}_6$ ): 245.10

**1-(2',3',4',5'-Tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-2,2-dimethoxypropan (44)****44**

**$\beta$ -2** (2.3 mmol) wird in Trimethylorthoformiat (20 mL) und Methanol (5 mL) gelöst und mit *p*-Toluolsulfonsäure (100 mg) unter Feuchtigkeitsausschluss 16 h bei 40°C gerührt. Nach Zugabe von Natriumcarbonat (500 mg) und weiteren 4 h bei RT wird mit MTBE über Aluminiumoxid abfiltriert und das Lösungsmittel evaporisiert.

Ansatz: 1.0 g (2.3 mmol)  **$\beta$ -2** in 5 mL MeOH

100 mg *p*-Toluolsulfonsäure

500 mg Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>

20 mL Trimethylorthoformiat

Ausbeute: 929 mg (93%) **44** als leicht gelblicher Sirup

(Schmp.<sub>MTBE</sub>: 88°C; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -3.5 (*c* = 1.3, CHCl<sub>3</sub>);

*R*<sub>f</sub> = 0.38 in Cy/EtOAc = 1:1)

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO):  $\delta$  = 5.23 (dd, 1H, 3'-H), 4.85 (dd, 1H, 4'-H), 4.70 (dd, 1H, 2'-H), 4.12 (dd, 1H, 6'-H<sub>a</sub>), 3.99 (dd, 1H, 6'-H<sub>b</sub>), 3.87 (ddd, 1H, 5'-H), 3.67 (ddd, 1H, 1'-H), 3.06 (2 s, 6H, 2 OCH<sub>3</sub>), 2.01, 1.99, 1.92 (4 s, 12H, 4 COCH<sub>3</sub>), 1.77 (dd, 1H, 1-H<sub>a</sub>), 1.54 (dd, 1H, 1-H<sub>b</sub>), 1.25 (s, 3H, 3-H);

$J_{1a,1b}$  = 15.2,  $J_{1a,1'}$  = 0.3,  $J_{1b,1'}$  = 8.9,  $J_{1',2'}$  = 9.4,  $J_{2',3'}$  = 9.6,  $J_{3',4'}$  = 9.4,  $J_{4',5'}$  = 9.6,  $J_{5',6a'}$  = 5.6,  $J_{5',6b'}$  = 2.2,  $J_{6a,6b'}$  = 12.1 Hz;

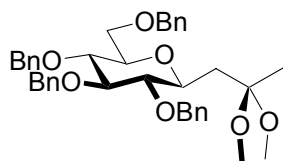
<sup>13</sup>C-NMR (125.75 MHz, DMSO):  $\delta$  = 169.5, 169.3, 168.8, 168.7 (4 COCH<sub>3</sub>), 99.6 (C-2), 73.8 (C-5'), 73.1 (C-3'), 73.0 (C-1'), 71.0 (C-2'), 68.1 (C-4'), 61.8 (C-6'), 46.7, 46.6 (2 OCH<sub>3</sub>), 36.7 (C-1), 20.9 (C-3), 20.0, 19.7, 19.6, 19.5 (4 COCH<sub>3</sub>);

Elementanalyse: ber. für C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>O<sub>11</sub> (434.43): C 52.53, H 6.96; gef.: C 52.54, H 6.66.

MS (FD): *m/z*: 419 [M - CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>; MS (ESI): *m/z*: 457.2 [M + Na]<sup>+</sup>;

*M<sub>r</sub>* (C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>O<sub>11</sub>): 434.18

### 1-(2',3',4',5'-Tetra-*O*-benzyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-2,2-dimethoxypropan (**45**)

**45**

Das Acetal **44** (2.14 mmol) wird in THF (100 mL) gelöst, das Benzylchlorid (0.109 mol) zugegeben, mit 1.1 g Benzyltriethylammoniumchlorid in NaOH-Lösung (80 mL) ( $w = 50\%$ ) versetzt und 16 h bei RT heftigst gerührt. Man verdünnt mit Wasser und MTBE (je 100 mL). Die wässrige Phase wird mit MTBE ( $3 \times 20$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden erneut mit Wasser (10 mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, i. Vak. eingengt und gegebenenfalls an Kieselgel säulenchromatographisch gereinigt.

Ansatz: 929 g (2.14 mmol) **44** in 100 mL THF  
 12.6 mL (0.109 mol) Benzylchlorid  
 1.1 g Benzyltriethylammoniumchlorid in 80 mL NaOH-Lösung ( $w = 50\%$ )  
 Ausbeute: 1.07 mg (80%) **45** als farbloser Sirup  
 (Smp.<sub>MTBE</sub>: 69.5°C;  $R_f = 0.38$  in Cy/MTBE = 3:1)

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO):  $\delta = 7.33\text{--}7.20$  (m, 20H, 4  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 4.81–4.80 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 4.83+4.62, 4.73+4.56, 4.53+4.47 (6 d, 6H, 3  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 3.68 (dd, 1H, 3'-H), 3.64 (dd, 1H, 6'-H<sub>a</sub>), 3.57 (dd, 1H, 6'-H<sub>b</sub>), 3.45 (dd, 1H, 4'-H), 3.43 (ddd, 1H, 5'-H), 3.30 (dd, 1H, 1'-H), 3.20 (dd, 1H, 2'-H), 3.01 (2 s, 6H, 2  $\text{OCH}_3$ ), 2.15 (d, 1H, 1-H<sub>a</sub>), 1.49 (dd, 1H, 1-H<sub>b</sub>), 1.27 (s, 3H, 3-H);  
 $J_{1a,1b} = 14.9$ ,  $J_{1a,1'} = 0.1$ ,  $J_{1b,1'} = 9.1$ ,  $J_{1',2'} = 9.3$ ,  $J_{2',3'} = 8.6$ ,  $J_{3',4'} = 9.7$ ,  $J_{5',6a'} = 1.3$ ,  
 $J_{5',6b'} = 4.7$ ,  $J_{6a',6b'} = 11.2$ ,  $J_{\text{CH}_{2a}\text{C}_6\text{H}_5, \text{CH}_{2b}\text{C}_6\text{H}_5} = 11.1\text{--}12.1$  Hz;

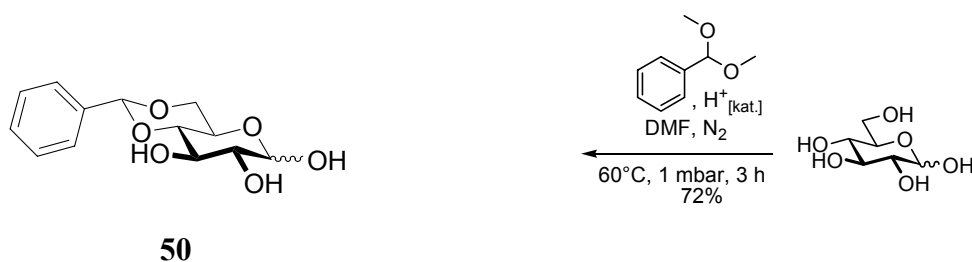
$^{13}\text{C-NMR}$  (125.75 MHz, DMSO):  $\delta = 138.2$ , 137.9, 137.8, 137.7 (4  $\text{C}_{\text{ar}}^i$ ), 127.7–126.8 (20  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 100.0 (C-2), 86.0 (C-3'), 80.9 (C-2'), 78.0 (C-4'), 74.7 (C-1'), 74.0–73.4, 68.7 (4  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 68.7 (C-6'), 46.8, 46.7 (2  $\text{OCH}_3$ ), 37.1 (C-1), 21.5 (C-3);

Elementanalyse: ber. für  $\text{C}_{39}\text{H}_{46}\text{O}_7$  (626.78): C 74.73, H 7.40; gef.: C 74.81, H 7.43

MS (ESI):  $m/z$ : 594  $[\text{M} - \text{CH}_3\text{OH}]^+$ ;

$M_r$  ( $\text{C}_{39}\text{H}_{46}\text{O}_7$ ): 626.32



**(*R*)-4,6-*O*-Benzyliden- $\alpha/\beta$ -D-glycopyranose (**50**)**

Acetalisierung von D-Glucose (72%).<sup>[134]</sup>

Ansatz: 10 g (55.6 mol) wasserfreie D-Glucose  
 9.3 g (61.0 mol) Benzaldehyd-dimethylacetal  
 12 mg (0.07 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure  
 40 mL DMF

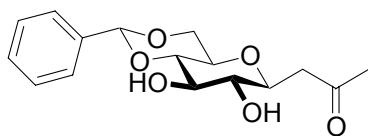
Ausbeute: 7.2 g (45%) **50** ( $\alpha/\beta = 4:3$ ) als farblose Kristalle

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO):  $\delta = 7.47\text{--}7.42$ ,  $7.39\text{--}7.35$  (2 m, 5H,  $\text{CHC}_6\text{H}_5$ ), 6.80 (d, 1H,  $1^\beta\text{-OH}$ ), 6.52 (dd, 1H,  $1^\alpha\text{-OH}$ ), 5.56 (s, 1H,  $\text{CH}^\beta\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5.55 (s, 1H,  $\text{CH}^\alpha\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5.20 (d, 1H,  $2^\beta\text{-OH}$ ), 5.14 (d, 1H,  $3^\beta\text{-OH}$ ), 5.06 (d, 1H,  $3^\alpha\text{-OH}$ ), 4.99 (dd, 1H,  $1^\alpha\text{-H}$ ), 4.77 (d, 1H,  $2^\alpha\text{-OH}$ ), 4.46 (dd, 1H,  $1^\beta\text{-H}$ ), 4.17 (dd, 1H,  $6^\beta\text{-H}_a$ ), 3.09 (dd, 1H,  $6^\alpha\text{-H}_a$ ), 3.81 (ddd, 1H,  $5^\alpha\text{-H}$ ), 3.70–3.61 (m, 1H,  $5^\beta\text{-H}$ ), 3.70–3.61 (m, 1H,  $6\text{-H}_b$ ), 3.43–3.30 (m, 2H, 3-, 4-H), 3.30–3.26 (m, 1H,  $2^\beta\text{-H}$ ), 3.03 (dd, 1H,  $2^\alpha\text{-H}$ );

$J_{1,2}^\alpha = 4.0$ ,  $J_{1,2}^\beta = 7.6$ ,  $J_{1,1\text{-OH}}^\alpha = 4.8$ ,  $J_{1,1\text{-OH}}^\beta = 6.8$ ,  $J_{1\text{-OH},2}^\alpha = 0.7$ ,  $J_{2,3}^\alpha = 8.0$ ,  $J_{2,2\text{-OH}}^\alpha = 6.9$ ,  $J_{2,2\text{-OH}}^\beta = 4.9$ ,  $J_{3,3\text{-OH}} = 5.1$ ,  $J_{5,6a}^\alpha = 4.9$ ,  $J_{5,6a}^\beta = 4.7$ ,  $J_{6a,6b}^\alpha = 10.0$ ,  $J_{6a,6b}^\beta = 10.3$  Hz;

<sup>13</sup>C-NMR (125.75 MHz, DMSO):  $\delta = 137.8$  ( $\text{C}_{\text{ar}}^{\text{i}}$ ), 128.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}^{\text{p}}$ ), 127.9 (2  $\text{C}_{\text{ar}}^{\text{m}}$ ), 126.3 (2  $\text{C}_{\text{ar}}^{\text{o}}$ ), 100.7 ( $\text{CH}^\alpha\text{C}_6\text{H}_5$ ), 100.6 ( $\text{CH}^\beta\text{C}_6\text{H}_5$ ), 97.5 ( $\text{C}^\alpha\text{-1}$ ), 93.1 ( $\text{C}^\beta\text{-1}$ ), 81.6, 80.8 (C-4), 75.7 ( $\text{C}^\alpha\text{-2}$ ), 72.8 ( $\text{C}^\beta\text{-2}$ ), 69.6, 68.3 (C-3), 68.0 ( $\text{C}^\alpha\text{-6}$ ), 68.0 ( $\text{C}^\beta\text{-6}$ ), 65.7 ( $\text{C}^\beta\text{-5}$ ), 61.9 ( $\text{C}^\alpha\text{-5}$ );

$M_r$  ( $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_6$ ): 286.09

**(*R*)-7,9-*O*-Benzyliden- $\beta$ -D-glycopyranosylpropanon ( $\beta$ -51)** **$\beta$ -51**

Kondensation von (*R*)-4,6-Benzyliden-D-glucose (**50**) nach **AAV 1** (9 h). [Die beim Einengen ausgefallenden farblosen Kristalle werden nach Filtration in Wasser (10 mL) umkristallisiert.]

Ansatz: 805 mg (3.0 mmol) (*R*)-4,6-Benzyliden-D-glucose (**50**)

330 mg  $\equiv$  341  $\mu$ L (3.3 mmol) Acetylaceton

303 mg (3.6 mmol) Natriumhydrogencarbonat

20 mL Wasser

Ausbeute: 895 mg (97%)  **$\beta$ -51** als kristallisierende Schmelze

[290 mg (31%)  **$\beta$ -51** als sehr feine farblose Kristalle]

(Schmp.<sub>H<sub>2</sub>O</sub>: 146°C;  $[\alpha]_D^{20} = -28.9$  ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>),  $R_f = 0.74$ )

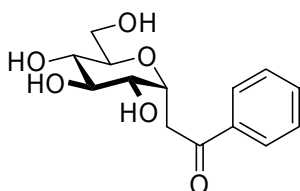
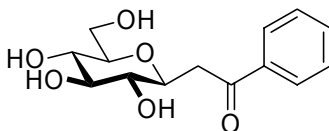
<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta = 7.57$ - $7.54$ ,  $7.50$ - $7.48$  (2 m, 5H, CHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>),  $5.73$  (s, 1H, CHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>),  $4.32$  (dd, 1H, 9-H<sub>a</sub>),  $3.94$  (ddd, 1H, 4-H),  $3.81$ - $3.74$  (m, 2H, 6-H, 9-H<sub>b</sub>),  $3.65$ - $3.63$  (m, 2H, 7-, 8-H),  $3.38$  (dd, 1H, 5-H),  $3.08$  (dd, 1H, 3-H<sub>a</sub>),  $2.77$  (dd, 1H, 3-H<sub>b</sub>),  $2.27$  (s, 3H, 1-H);

$J_{3a,3b} = 17.0$ ,  $J_{3a,4} = 2.9$ ,  $J_{3b,4} = 9.4$ ,  $J_{4,5} = 9.6$ ,  $J_{5,6} = 8.9$ ,  $J_{9a,9b} = 10.2$  Hz;

<sup>13</sup>C-NMR (125.75 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta = 215.6$  (C-2),  $139.0$  (C<sup>i</sup><sub>ar</sub>),  $132.8$  (C<sup>p</sup><sub>ar</sub>),  $131.6$  (2 C<sup>m</sup><sub>ar</sub>),  $129.1$  (2 C<sup>o</sup><sub>ar</sub>),  $104.5$  (CHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>),  $83.2$  (C-7),  $79.0$  (C-4),  $76.7$  (C-6),  $76.4$  (C-5),  $72.9$  (C-8),  $70.8$  (C-9),  $48.3$  (C-3),  $32.7$  (C-1);

MS (ESI):  $m/z$ : 333.2 [M + Na]<sup>+</sup>;

M<sub>r</sub> (C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub>): 308.13

**1-Phenyl-3,7-anhydro-2-desoxy-D-glycero-D-ido-octulose ( $\alpha$ -52)****1-Phenyl-3,7-anhydro-2-desoxy-D-glycero-D-gulo-octulose ( $\beta$ -52)** $\alpha$ -52 $\beta$ -52

Kondensation von D-Glucose nach **AAV 1** (3 h).

Ansatz: 297 mg (1.5 mmol) D-Glucose-Monohydrat  
 293 mg (1.8 mmol) Benzoylaceton  
 151 mg (1.8 mmol) Natriumhydrogencarbonat in 5 mL Wasser

Ausbeute: 79 mg (24%) **34** ( $\alpha/\beta = 1:2$ )  
 322 mg (73%) **52** ( $\alpha/\beta = 1:10$ ) als leicht gelblicher Sirup  
 ( $R_f = 0.42/0.49$ )

 **$\alpha$ -52:**

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 8.05\text{--}7.97$ ,  $7.58\text{--}7.49$ ,  $7.47\text{--}7.40$  (3 m,  $5_{2,2,1}\text{H}$ , Ph),  $4.70\text{--}4.65$  (m, 1H, 3-H),  $4.34\text{--}4.26$  (m, 2H, 4-, 6-H),  $4.03$  (dd, 1H, 5-H),  $4.0\text{--}3.91$  (m, 1H, 7-H),  $3.80\text{--}3.75$ ,  $3.65\text{--}3.60$  (2 m, 2H, 8- $\text{H}_2$ ),  $3.43$  (dd, 1H, 2- $\text{H}_a$ ),  $3.38\text{--}3.33$  (m, 1H, 2- $\text{H}_b$ );

$J_{2a,2b} = 17.2$ ,  $J_{2a,3} = 7.2$ ,  $J_{4,5} = 3.2$ ,  $J_{5,6} = 8.5$  Hz;

$^{13}\text{C-NMR}$  (125.75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 202.0$  (C-1),  $136.9$  ( $\text{C}_{\text{ar}}^i$ ),  $134.3$  ( $\text{C}_{\text{ar}}^o$ ),  $131.1$  ( $\text{C}_{\text{ar}}^m$ ),  $128.6$  ( $\text{C}_{\text{ar}}^p$ ),  $82.5$  (C-6),  $79.8$  (C-5),  $77.9$  (C-3),  $77.4$  (C-4),  $69.9$  (C-7),  $64.3$  (C-8),  $38.5$  (C-2).

$M_r$  ( $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_6$ ): 282.11

 **$\beta$ -52:**

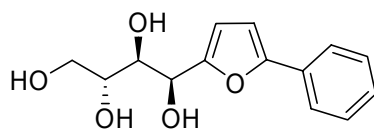
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 8.05\text{--}7.97$ ,  $7.58\text{--}7.49$ ,  $7.47\text{--}7.40$  (3 m,  $5_{2,2,1}\text{H}$ , Ph),  $4.32\text{--}4.24$  (m, 2H, 3-, 6-H),  $4.09\text{--}3.91$  (m, 3H, 4-, 5-, 7-H),  $3.83$  (dd, 1H, 8- $\text{H}_a$ ),  $3.68$  (dd, 1H, 8- $\text{H}_b$ ),  $3.56$  (dd, 1H, 2- $\text{H}_a$ ),  $3.35$  (dd, 1H, 2- $\text{H}_b$ );

$J_{2a,2b} = 16.8$ ,  $J_{2a,3} = 8.1$ ,  $J_{2b,3} = 5.4$ ,  $J_{3,4} = 9.1$ ,  $J_{7,8a} = 3.1$ ,  $J_{7,8b} = 6.5$ ,  $J_{8a,8b} = 12.3$  Hz;

$^{13}\text{C}$ -NMR (125.75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 202.0$  (C-1), 136.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}^{\text{i}}$ ), 134.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}^{\text{o}}$ ), 131.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}^{\text{m}}$ ), 128.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}^{\text{p}}$ ), 82.5 (C-6), 81.6 (C-4), 81.1 (C-5), 77.4 (C-3), 69.9 (C-7), 64.0 (C-8), 42.9 (C-2);

$M_{\text{r}}$  ( $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_6$ ): 282.11

### (1'S,2'R,3'R)-2-Tetrahydroxybutyl-5-phenylfuran (**53**)



**53**

Dehydratisierung von  $\alpha/\beta$ -**52** bei Raumtemperatur (leicht saure Bedingungen) (8 d).

Ansatz: 322 mg (1.1 mmol) **52** ( $\alpha/\beta = 1:10$ )

0.7 mL Wasser

Ausbeute: 295 mg (98%) **53** als farblose Kristalle

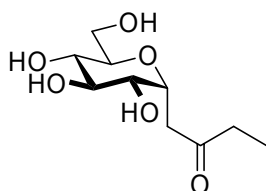
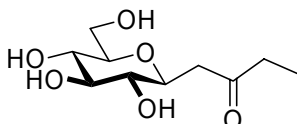
(Schmp.: 128°C;  $R_{\text{f}} = 0.85$  in EtOAc/MeOH/ $\text{H}_2\text{O} = 17:3:1$ )

$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 7.69$ -7.66, 7.39-7.35, 7.26-7.23 (3 m,  $5_{2,2,1}\text{H}$ , Ph), 6.71 (d, 1H, 4-H), 6.49 (dd, 1H, 3-H), 5.02 (dd, 1H, 1'-H), 3.94 (dd, 1H, 2'-H), 3.83 (dd, 1H, 4'-H<sub>a</sub>), 3.77 (ddd, 1H, 3'-H), 3.68 (dd, 1H, 4'-H<sub>b</sub>);

$J_{3,4} = 3.3$ ,  $J_{3,1'} = 0.5$ ,  $J_{1',2'} = 3.3$ ,  $J_{2',3'} = 7.3$ ,  $J_{3',4a'} = 3.4$ ,  $J_{3',4b'} = 4.8$ ,  $J_{4a',4b'} = 11.3$  Hz;

$^{13}\text{C}$ -NMR (125.75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 156.3$  (C-2), 154.4 (C-5), 133.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}^{\text{p}}$ ), 132.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}^{\text{i}}$ ), 129.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}^{\text{o}}$ ), 128.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}^{\text{m}}$ ), 110.2 (C-4), 106.8 (C-3), 74.7 (C-2'), 72.9 (C-3'), 68.4 (C-1'), 64.6 (C-4');

$M_{\text{r}}$  ( $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_5$ ): 264.10

**5,9-Anhydro-1,2,4-tridesoxy-D-glycero-D-ido-deculose ( $\alpha$ -54)****5,9-Anhydro-1,2,4-tridesoxy-D-glycero-D-gulo-deculose ( $\beta$ -54)** $\alpha$ -54 $\beta$ -54

Kondensation von D-Glucose nach **AAV 1** (3 h).

Ansatz: 198 mg (1.0 mmol) D-Glucose-Monohydrat  
 137 mg (1.2 mmol) 2,4-Hexandion (**N3**)  
 101 mg (1.2 mmol) Natriumhydrogencarbonat  
 5 mL Wasser

Ausbeute: 66 mg (30%) **34** ( $\alpha/\beta = 5:7$ )  
 110 mg (47%) **54** ( $\alpha/\beta = 4:13$ ) als farbloser Sirup  
 ( $R_f = 0.35$ )

 **$\alpha$ -54:**

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 4.55$  (ddd, 1H, 5-H), 3.81-3.52 (m, 5H, 7-, 8-, 9-H, 10- $\text{H}_2$ ), 3.37 (dd, 1H, 6-H), 2.97-2.88 (m, 2H, 4- $\text{H}_2$ ), 2.63 (q, 2H, 2-H), 1.02 (t, 3H, 1-H);

$J_{1,2} = 7.9$ ,  $J_{4a,5} = 8.9$ ,  $J_{4b,5} = J_{5,6} = 6.0$  Hz;

$^{13}\text{C-NMR}$  (125.75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 214.4$  (C-3), 71.6 (C-9), 70.9 (C-5), 63.4 (C-7), 63.2 (C-6, C-8), 59.2 (C-10), 36.8 (C-4), 34.9 (C-2), 5.5 (C-1);

MS (FD):  $m/z$ : 257.0  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ;

$M_r$  ( $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_6$ ): 234.11

 **$\beta$ -54:**

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 3.83$  (dd, 1H, 10- $\text{H}_a$ ), 3.77-3.52 (m, 3H, 5-, 9-H, 10- $\text{H}_b$ ), 3.47 (dd, 1H, 7-H), 3.36 (dd, 1H, 8-H), 3.23 (dd, 1H, 6-H), 2.97 (dd, 1H, 4- $\text{H}_a$ ), 2.71 (dd, 1H, 4- $\text{H}_b$ ), 2.63 (q, 2H, 2-H), 1.02 (t, 3H, 1-H);

$$J_{1,2} = 7.9, J_{4a,4b} = 16.6, J_{4a,5} = 3.2, J_{4b,5} = 9.1, J_{5,6} = 9.5, J_{6,7} = 9.3, J_{7,8} = 8.9, J_{8,9} = 9.0, J_{9,10a} = 1.9, J_{10a,10b} = 12.6 \text{ Hz};$$

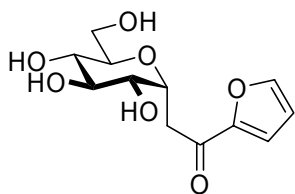
$^{13}\text{C}$ -NMR (125.75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 214.2$  (C-3), 78.0 (C-9), 75.7 (C-7), 71.6 (C-6), 68.9 (C-5), 68.2 (C-8), 59.3 (C-10), 43.0 (C-4), 34.8 (C-2), 5.4 (C-1);

MS (FD):  $m/z$ : 257.0  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ;

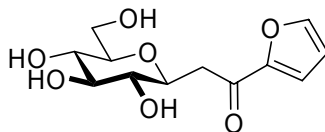
$M_r$  ( $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_6$ ): 234.11

**1-(2'-Furyl)-3,7-anhydro-2-desoxy-D-glycero-D-ido-octulose ( $\alpha$ -55)**

**1-(2'-Furyl)-3,7-anhydro-2-desoxy-D-glycero-D-gluco-octulose ( $\beta$ -55)**



$\alpha$ -55



$\beta$ -55

Kondensation von D-Glucose nach **AAV 1** (18 h) und chromatographische Aufreinigung an Kieselgel (EtOAc/MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$  17:3:1).

Ansatz: 1.0 g (5.05 mmol) D-Glucose-Monohydrat  
 1.13 g (5.55 mmol) Di-2-furoylmethan (**N4**)  
 0.47 mg (5.55 mmol) Natriumhydrogencarbonat in 20 mL Wasser

Ausbeute: 72 mg (5%) **55** ( $\alpha/\beta = 1:26$ ) als oranger Feststoff  
 ( $R_f = 0.38$ )

**$\alpha$ -55:**

$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 7.81$  (d, 1H, 5'-H), 7.51 (d, 1H, 3'-H), 6.70 (dd, 1H, 4'-H), 4.0-3.0 (m, 9 H, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-H, 2-, 8-H<sub>2</sub>);

$$J_{3',4'} = 3.7, J_{4',5'} = 1.8 \text{ Hz};$$

MS (ESI):  $m/z$ : 295.1  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ;

$M_r$  ( $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_7$ ): 272.09

**$\beta$ -55:**

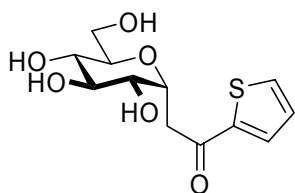
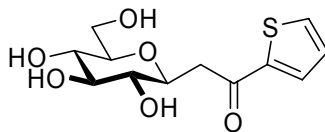
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  = 7.85 (d, 1H, 5'-H), 7.56 (d, 1H, 3'-H), 6.72 (dd, 1H, 4'-H), 3.90 (ddd, 1H, 3-H), 3.81 (dd, 1H, 8-H<sub>a</sub>), 3.66 (dd, 1H, 8-H<sub>b</sub>), 3.51 (dd, 1H, 5-H), 3.40-3.35 (m, 2H, 6-, 7-H), 3.38 (dd, 1H, 2-H<sub>a</sub>), 3.33 (dd, 1H, 4-H), 3.13 (dd, 1H, 2-H<sub>b</sub>);

$J_{2a,3} = 3.4$ ,  $J_{2b,3} = 9.0$ ,  $J_{2a,2b} = 15.8$ ,  $J_{3,4} = 9.3$ ,  $J_{4,5} = 8.2$ ,  $J_{7,8a} = 1.6$ ,  $J_{7,8b} = 5.0$ ,  $J_{8a,8b} = 12.2$ ,  $J_{3',4'} = 3.7$ ,  $J_{4',5'} = 1.5$  Hz;

$^{13}\text{C-NMR}$  (125.75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  = 190.1 (C-1), 152.5 (C-2'), 149.5 (C-5'), 122.0 (C-3'), 113.3 (C-4'), 80.0 (C-6), 77.7 (C-5), 76.3 (C-3), 73.7 (C-4), 70.1 (C-7), 61.1 (C-8), 41.1 (C-2);

MS (ESI):  $m/z$ : 295.1  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ;

$M_r$  ( $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_7$ ): 272.09

**1-(2'-Thenyl)-3,7-anhydro-2-desoxy-D-glycero-D-ido-octulose ( $\alpha$ -56)****1-(2'-Thenyl)-3,7-anhydro-2-desoxy-D-glycero-D-gluco-octulose ( $\beta$ -56)** **$\alpha$ -56** **$\beta$ -56**

Kondensation von D-Glucose nach **AAV 1**.

Ansatz: 198 mg (1.0 mmol) D-Glucose-Monohydrat  
 266 mg (1.2 mmol) 1-(2'-Thenoyl)-3,3,3-trifluoracetone (**N5**)  
 101 mg (1.2 mmol) Natriumhydrogencarbonat  
 5 mL Wasser

Ausbeute: 6 mg (2%) **x12** ( $\alpha/\beta = 1:1$ ) als farbloser Sirup  
 ( $R_f = 0.53$ )

**$\alpha$ -56:**

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  = 7.60 (d, 1H, 3'-H), 7.59 (d, 1H, 5'-H), 7.12 (dd, 1H, 4'-H), 3.90-3.85 (m, 1H, 3-H), 3.86-3.33 (m, 6H, 4-,5-,6-,7-H, 8-H<sub>2</sub>), 3.32-3.30 (m, 2H, 2-H<sub>2</sub>);

$J_{3',4'} = 3.8$ ,  $J_{4',5'} = 3.9$  Hz;

$^{13}\text{C-NMR}$  (125.75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  = 212.9 (C-1), 156.7 (C-2'), 131.7 (C-5'), 131.3 (C-3'), 128.3 (C-4'), 78.7 (C-7), 77.8 (C-5), 77.7 (C-3), 76.2 (C-4), 71.1 (C-6), 61.9 (C-8), 42.3 (C-2);

MS (ESI):  $m/z$ : 311.0  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ;

$M_r$  ( $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_6\text{S}$ ): 288.07

 **$\beta$ -56:**

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  = 7.98 (dd, 1H, 3'-H), 7.92 (dd, 1H, 5'-H), 7.25 (dd, 1H, 4'-H), 3.88 (ddd, 1H, 3-H), 3.86-3.57 (m, 4H, 5-,7-H, 8-H<sub>2</sub>), 3.46 (dd, 1H, 2-H<sub>a</sub>), 3.40-3.35 (m, 1H, 6-H), 3.33 (dd, 1H, 4-H), 3.22 (dd, 1H, 2-H<sub>b</sub>);

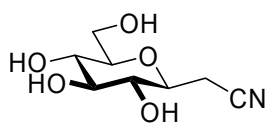
$J_{2a,3} = 3.3$ ,  $J_{2b,3} = 8.9$ ,  $J_{2a,2b} = 15.8$ ,  $J_{3,4} = 9.3$ ,  $J_{3',4'} = 3.8$ ,  $J_{3',5'} = 0.3$ ,  $J_{4',5'} = 3.9$  Hz;

$^{13}\text{C-NMR}$  (125.75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  = 212.9 (C-1), 156.7 (C-2'), 136.7 (C-5'), 135.6 (C-3'), 129.4 (C-4'), 80.0 (C-6), 76.5 (C-5), 76.3 (C-3), 73.7 (C-4), 70.2 (C-7), 61.2 (C-8), 41.9 (C-2);

MS (ESI):  $m/z$ : 311.0  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ;

$M_r$  ( $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_6\text{S}$ ): 288.07



**3,7-Anhydro-2-desoxy-D-glycero-D-gulo-octononitril ( $\beta$ -57)** **$\beta$ -57**

Kondensation von D-Glucose nach **AAV 1** (6 h, 81% Umsatz).

Ansatz: 298 mg (1.5mmol) D-Glucose-Monohydrat  
261 mg (1.8mmol) Benzoylacetonitril (**N8**)  
151 mg (1.8mmol) Natriumhydrogencarbonat  
5 mL Wasser

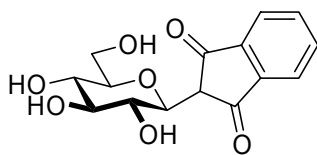
Ausbeute: 45 mg (15%)  **$\beta$ -57** als kristallisierende Schmelze  
( $R_f = 0.49$ )

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{d}_6$ -Aceton):  $\delta = 3.84$  (dd, 1H, 8- $\text{H}_a$ ), 3.67 (dd, 1H, 8- $\text{H}_b$ ), 3.51 (ddd, 1H, 3-H), 3.47 (dd, 1H, 5-H), 3.39-3.35 (m, 2H, 6-, 7-H), 3.24 (dd, 1H, 4-H), 2.93 (dd, 1H, 2- $\text{H}_a$ ), 2.75 (dd, 1H, 2- $\text{H}_b$ );  
 $J_{2a,2b} = 17.1$ ,  $J_{2a,3} = 3.5$ ,  $J_{2b,3} = 6.6$ ,  $J_{3,4} = 8.9$ ,  $J_{4,5} = J_{5,6} = 8.8$ ,  $J_{6,7} = 8.9$ ,  $J_{7,8a} = 2.2$ ,  $J_{7,8b} = 5.1$ ,  $J_{8a,8b} = 12.0$  Hz;

$^{13}\text{C-NMR}$  (125.75 MHz,  $\text{d}_6$ -Aceton):  $\delta = 118.7$  (C-1), 81.4 (C-7), 78.6 (C-5), 75.7 (C-3), 73.8 (C-4), 71.2 (C-6), 62.5 (C-8), 21.3 (C-2);

MS (ESI):  $m/z$ : 226.0  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ;

$M_r$  ( $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_5$ ): 203.08

**2-(2'- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-1,3-indandion ( $\beta$ -58)** **$\beta$ -58**

Kondensation von D-Glucose nach **AAV 1** (24 h).

Ansatz: 396 mg (2.0 mmol) D-Glucose-Monohydrat  
 350 mg (2.4 mmol) 1,3-Indandion (**N7**)  
 252 mg (3.0 mmol) Natriumhydrogencarbonat  
 10 mL Wasser

Ausbeute: 222 mg (36%)  **$\beta$ -58** als farbloser Sirup  
 ( $R_f = 0.22$ )

**2-(2'- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-2-deutero-1,3-indandion**

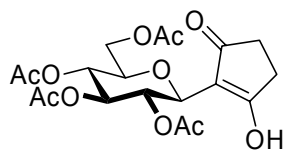
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 7.98\text{--}7.91$  (m, 4H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 4.09 (d, 1H, 1'-H), 3.97 (ddd, 1H, 2'-H), 3.72 (dd, 1H, 6'-H<sub>a</sub>), 3.58 (dd, 1H, 6'-H<sub>b</sub>), 3.55 (dd, 1H, 3'-H), 3.42 (dd, 1H, 4'-H), 3.38 (ddd, 1H, 5'-H);

$J_{1',2'} = 10.0$ ,  $J_{2',3'} = 9.6$ ,  $J_{3',4'} = 10.3$ ,  $J_{5',6'} = 9.8$ ,  $J_{5',6a'} = 1.7$ ,  $J_{5',6b'} = 5.1$ ,  $J_{6a',6b'} = 12.3$  Hz;

$^{13}\text{C-NMR}$  (125.75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 202.5$ , 200.4 (C-1, C-3), 143.0, 142.6 (C-8, C-9), 137.2, 136.9 (C-4, C-5), 123.6 (C-6, C-7), 80.7 (C-5'), 78.3 (C-1'), 77.8 (C-3'), 70.3 (C-2'), 70.0 (C-4'), 61.1 (C-6'), 53.5 (C-2);

MS (ESI):  $m/z$ : 331.1 [ $\text{M}_{\text{D=H}} + \text{Na}$ ] $^+$ , 307.0 [ $\text{M} - \text{D}$ ] $^-$ ;

$M_r$  ( $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{DO}_7$ ): 309.10

**2-(2',3',4',6'-Tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-1,3-cyclopentandion ( $\beta$ -59)** **$\beta$ -59**

Kondensation von D-Glucose nach **AAV 1** (24 h) und nach Peracetylieren nach **AAV 2** zweimalige sukzessive Reinigung mit Flash-Chromatographie (EtOAc/MeOH/H<sub>2</sub>O = 17:3:1 und Aceton/*tert*-BuOH/H<sub>2</sub>O = 5:4:1).

Ansatz: 297 mg (1.5 mmol) D-Glucose-Monohydrat  
 176 mg (1.8 mmol) 1,3-Cyclopentandion (**N6**)  
 210 mg (2.5 mmol) Natriumhydrogencarbonat  
 5 mL Wasser

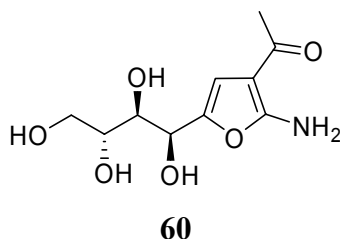
Ausbeute: 109 mg (17%)  **$\beta$ -59** als gelber Sirup  
 ( $R_f$  = 0.26 und 0.6)

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 5.29 (dd, 1H, 3'-H), 5.16 (dd, 1H, 2'-H), 5.14 (dd, 1H, 4'-H), 4.50 (d, 1H, 1'-H), 4.32 (dd, 1H, 6'-H<sub>a</sub>), 4.15 (dd, 1H, 6'-H<sub>b</sub>), 3.80 (ddd, 1H, 5'-H), 2.48-2.44 (m, 4H, 4-, 5-H<sub>2</sub>), 2.10, 2.04, 1.99, 1.95 (4 s, 12H, 4 COCH<sub>3</sub>);  $J_{1',2'} = 9.8$ ,  $J_{2',3'} = 9.7$ ,  $J_{3',4'} = 9.5$ ,  $J_{4',5'} = 9.7$ ,  $J_{5',6a'} = 4.6$ ,  $J_{5',6b'} = 2.2$ ,  $J_{6a',6b'} = 12.6$  Hz;

<sup>13</sup>C-NMR (125.75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 195.1, 194.3 (C-1, C-3), 171.0, 170.1, 170.0, 169.6 (4 COCH<sub>3</sub>), 112.7 (C-2), 76.4 (C-5'), 73.5 (C-3'), 73.4 (C-1'), 71.3 (C-2'), 68.3 (C-4'), 62.0 (C-6'), 30.7, 30.5 (C-4, C-5), 20.8, 20.7, 20.6 (4 COCH<sub>3</sub>);

MS (ESI):  $m/z$ : 451.2 [M + Na]<sup>+</sup>;

$M_r$  (C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O<sub>10</sub>): 428.13

**(1'S,2'R,3'R)-3-Acetyl-2-amino-5-tetrahydroxybutylfuran (60)**

Kondensation von D-Glucose nach **AAV 1** (3 h).

Ansatz: 198 mg (1.0 mmol) D-Glucose-Monohydrat  
 126 mg (1.2 mmol) Cyanaceton Natriumsalz (**N9**)  
 101 mg (1.2 mmol) Natriumhydrogencarbonat  
 5 mL Wasser

Ausbeute: 39 mg (16%) **β-60** als farbloser Sirup  
 ( $R_f = 0.36$ )

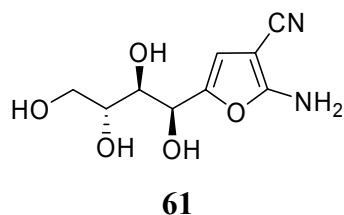
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 6.58$  (d, 1H, 4-H), 4.75 (dd, 1H, 1'-H), 3.88 (dd, 1H, 2'-H), 3.79 (dd, 1H, 4'-H<sub>a</sub>), 3.73 (ddd, 1H, 3'-H), 3.64 (dd, 1H, 4'-H<sub>b</sub>), 2.27 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ );

$J_{4,1'} = 0.4$ ,  $J_{1',2'} = 4.5$ ,  $J_{2',3'} = 6.9$ ,  $J_{3',4'} = 4.5$ ,  $J_{3',4a'} = 3.0$ ,  $J_{3',4b'} = 6.6$ ,  $J_{4a',4b'} = 11.6$  Hz;

$^{13}\text{C-NMR}$  (125.75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 195.7$  ( $\text{COCH}_3$ ), 163.9 (C-5), 143.8 (C-3), 139.3 (C-2); 108.0 (C-4), 73.2 (C-2'), 71.8 (C-3'), 66.8 (C-1'), 62.9 (C-4'), 26.5 ( $\text{COCH}_3$ );

MS (ESI):  $m/z$ : 268.2  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ;

$M_r$  ( $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_6$ ): 245.09

**(1'S,2'R,3'R)-2-Amino-3-cyano-5-tetrahydroxybutylfuran (61)**

Kondensation von D-Glucose nach **AAV 1** (1 h).

Ansatz: 198 mg (1.0 mmol) D-Glucose-Monohydrat  
79 mg (1.2 mmol) Malonsäuredinitril (**N10**)  
101 mg (1.2 mmol) Natriumhydrogencarbonat  
5 mL Wasser

Ausbeute: 207 mg (91%) **61** leicht hygroskopische Kristalle  
(Schmp.: 128.7°C;  $R_F = 0.52$ )

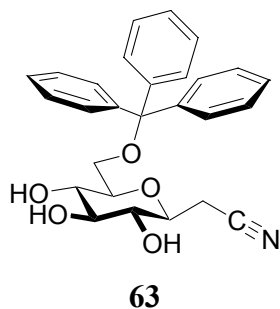
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 6.39$  (s, 1H, 4-H), 4.77 (d, 1H, 1'-H), 3.87 (dd, 1H, 2'-H), 3.82 (dd, 1H, 4'-H<sub>a</sub>), 3.74 (ddd, 1H, 3'-H), 3.66 (dd, 1H, 4'-H<sub>b</sub>);

$J_{1',2'} = 4.1$ ,  $J_{2',3'} = 8.0$ ,  $J_{3',4a'} = 3.0$ ,  $J_{3',4b'} = 6.6$ ,  $J_{4a',4b'} = 11.7$  Hz;

$^{13}\text{C-NMR}$  (125.75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 167.0$  (C-5), 146.6 (C-2), 120.0 (CN); 111.2 (C-4), 98.7 (C-3), 75.3 (C-2'), 74.0 (C-3'), 68.9 (C-1'), 63.4 (C-4');

MS (ESI):  $m/z$ : 251.1  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ;

$M_r$  ( $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5$ ): 228.07

**8-*O*-Trityl-3,7-anhydro-2-desoxy-D-glycero-D-gulo-octononitril (63)**

Zu dem in abs. Dichlormethan (20 mL) gelösten Zuckerderivat **β-57** (0.8 mmol) und Triethylamin (1.0 mmol) gibt man unter Feuchtigkeitsausschluss bei 0°C portionsweise Triphenylchlormethan (Tritylchlorid) (1.0 mmol) und lässt über 4 h auf Raumtemperatur auftauen. Nach Einengen i. Vak. erfolgt die Reinigung direkt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOAc/MeOH/H<sub>2</sub>O = 17:3:1).

Ansatz: 162 mg (0.8 mmol) **β-57**  
 279 mg (1.0 mmol) Tritylchlorid  
 139 μL (1.0 mmol) Triethylamin  
 20 mL abs. Dichlormethan

Ausbeute: 206 mg (58%) **63** als Feststoff  
 (*R<sub>f</sub>* = 0.85)

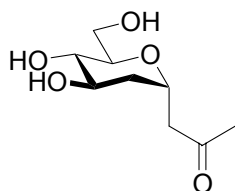
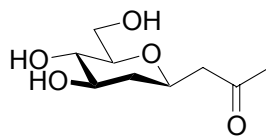
<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.44-7.27 (m, 15H, 3 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 3.57 (dd, 1H, 6-H), 3.42 (dd, 1H, 5-H), 3.39-3.31 (m, 4H, 3-, 7-H, 8-H<sub>2</sub>), 3.29 (dd, 1H, 4-H), 2.93 (dd, 1H, 2-H<sub>a</sub>), 2.75 (dd, 1H, 2-H<sub>b</sub>);

*J*<sub>2a,2b</sub> = 16.9, *J*<sub>2a,3</sub> = 3.6, *J*<sub>2b,3</sub> = 6.1, *J*<sub>3,4</sub> = 9.1, *J*<sub>4,5</sub> = *J*<sub>5,6</sub> = 8.7, *J*<sub>6,7</sub> = 8.8 Hz;

<sup>13</sup>C-NMR (125.75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 142.5 (3 C<sup>i</sup><sub>ar</sub>), 127.7 (6 C<sup>m</sup><sub>ar</sub>), 127.0 (6 C<sup>o</sup><sub>ar</sub>), 126.3 (3 C<sup>p</sup><sub>ar</sub>), 116.1 (C-1), 86.2 (C(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>), 76.9 (C-5, C-7), 73.3 (C-3), 71.6 (C-4), 70.9 (C-6), 59.4 (C-8), 20.1 (C-2);

MS (ESI): *m/z*: 468.2 [M + Na]<sup>+</sup>;

*M<sub>r</sub>* (C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>5</sub>): 445.19

**4,8-Anhydro-1,3-dideoxy-D-manno-nonulose ( $\alpha$ -72)****4,8-Anhydro-1,3,5-trideoxy-D-gluco-nonulose ( $\beta$ -72)** $\alpha$ -72 $\beta$ -72

Kondensation von 2-Desoxy-D-glucose (**38**) nach **AAV 1** (5 h).

Ansatz: 246 mg (1.5 mmol) 2-Desoxy-D-glucose (**38**)  
 180 mg  $\equiv$  186  $\mu$ L (1.8 mmol) Acetylaceton (**N1**)  
 151 mg (1.8 mmol) Natriumhydrogencarbonat  
 5 mL Wasser

Ausbeute: 293 mg (96%) **72** ( $\alpha/\beta = 1:25$ ) als farbloser Sirup  
 ( $R_f = 0.41$ )

 **$\alpha$ -72:**

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 4.59$  (dt, 1H, 4-H), 3.81-3.50 (m, 5H, 6-, 7-, 8-H, 9-H<sub>2</sub>), 3.40 (dd, 1H, 5-H), 2.99-2.96 (m, 2H, 3-H<sub>2</sub>), 2.28 (s, 3H, 1-H);  
 $J_{3,4} = 6.0$ ,  $J_{4,5} = 8.2$  Hz;

$^{13}\text{C-NMR}$  (125.75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 215.5$  (C-2), 76.0 (C-8), 75.7 (C-6), 74.8 (C-4), 73.0 (C-5), 72.5 (C-7), 63.3 (C-9), 42.2 (C-3), 32.4 (C-1);

$M_r$  ( $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_5$ ): 204.10

 **$\beta$ -72:**

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 4.0$  (dddd, 1H, 4-H), 3.85 (dd, 1H, 9-H<sub>a</sub>), 3.72 (ddd, 1H, 6-H), 3.68 (dd, 1H, 9-H<sub>b</sub>), 3.34 (ddd, 1H, 8-H), 3.25 (dd, 1H, 7-H), 2.81 (dd, 1H, 3-H<sub>a</sub>), 2.74 (dd, 1H, 3-H<sub>b</sub>), 2.25 (s, 3H, 1-H), 2.05 (ddd, 1H, 5-H<sub>a</sub>), 1.40 (ddd, 1H, 5-H<sub>b</sub>),  
 $J_{3a,3b} = 17.2$ ,  $J_{3a,4} = 8.1$ ,  $J_{3b,4} = 4.7$ ,  $J_{4,5a} = 1.6$ ,  $J_{4,5b} = 11.3$ ,  $J_{5a,5b} = 12.8$ ,  $J_{5a,6} = 5.0$ ,  $J_{5b,6} = 11.2$ ,  $J_{6,7} = 9.0$ ,  $J_{7,8} = 9.4$ ,  $J_{8,9a} = 2.2$ ,  $J_{8,9b} = 5.7$ ,  $J_{9a,9b} = 12.3$  Hz;

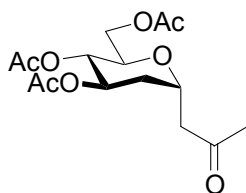
$^{13}\text{C}$ -NMR (125.75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  = 213.5 (C-2), 80.2 (C-8), 72.2 (C-7), 72.0 (C-4), 71.7 (C-6), 61.6 (C-9), 49.0 (C-3), 38.7 (C-5), 30.4 (C-1);

gsNOESY: 4-H  $\Leftrightarrow$  6-H, 4-H  $\Leftrightarrow$  8-H;

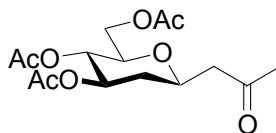
$M_r$  ( $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_5$ ): 204.10

**6,7,9-Tri-*O*-acetyl-4,8-anhydro-1,3,5-tridesoxy-D-manno-nonulose ( $\alpha$ -73)**

**6,7,9-Tri-*O*-acetyl-4,8-anhydro-1,3,5-tridesoxy-D-gluco-nonulose ( $\beta$ -73)**



$\alpha$ -73



$\beta$ -73

Kondensation von 2-Desoxy-D-glucose (**38**) nach **AAV 1** (5 h) und Acetylieren nach **AAV 2** mit anschließender Flash-Chromatographie an Kieselgel (Cy/EtOAc = 1:1).

Ansatz: 246 mg (1.5 mmol) 2-Desoxy-D-glucose (**38**)  
 180 mg  $\equiv$  186  $\mu\text{L}$  (1.8 mmol) Acetylaceton (**N1**)  
 151 mg (1.8 mmol) Natriumhydrogencarbonat  
 5 mL Wasser

Ausbeute: 450 mg (91%) **73** ( $\alpha/\beta$  = 1:3) als kristallisierende Schmelze  
 ( $R_f$  = 0.31)

**$\alpha$ -73:**

$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  = 4.67 (dd, 1H, 7-H), 4.21 (dd, 1H, 9-H<sub>a</sub>), 4.04 (dd, 1H, 9-H<sub>b</sub>), 3.89 (dddd, 1H, 4-H), 3.79 (ddd, 1H, 6-H), 3.51 (ddd, 1H, 8-H), 2.80-2.74 (m, 1H, 3-H<sub>2</sub>), 2.18 (s, 3H, 1-H), 2.12 (ddd, 1H, 5-H<sub>a</sub>), 2.05, 2.04, 2.02, 2.01 (4 s, 12 H, 4 COCH<sub>3</sub>), 1.44 (ddd, 1H, 5-H<sub>b</sub>);  
 $J_{4,5a}$  = 2.3,  $J_{4,5b}$  = 11.4,  $J_{5a,5b}$  = 12.3,  $J_{5a,6}$  = 5.3,  $J_{5b,6}$  = 11.3,  $J_{6,7}$  = 9.4,  $J_{7,8}$  = 9.5,  $J_{8,9a}$  = 5.8,  $J_{8,9b}$  = 2.2,  $J_{9a,9b}$  = 12.1 Hz;



$^{13}\text{C}$ -NMR (125.75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  = 205.2 (C-2), 170.2, 169.7, 169.2, 168.8 (4  $\text{COCH}_3$ ), 74.8 (C-8), 72.3 (C-7), 70.9 (C-4), 69.9 (C-6), 62.0 (C-9), 47.5 (C-3), 38.3 (C-5), 29.9 (C-1), 19.9, 19.8, 19.7, 19.6 (4  $\text{COCH}_3$ );

$M_r$  ( $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_8$ ): 330.13

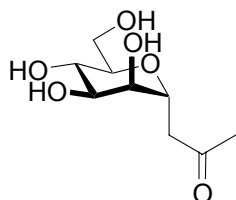
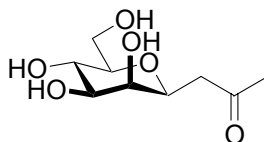
**$\beta$ -73:**

$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  = 5.02 (ddd, 1H, 6-H), 4.91 (dd, 1H, 7-H), 3.97 (dddd, 1H, 4-H), 4.23 (dd, 1H, 9- $\text{H}_a$ ), 4.03 (dd, 1H, 9- $\text{H}_b$ ), 3.60 (ddd, 1H, 8-H), 2.77 (dd, 1H, 3- $\text{H}_a$ ), 2.49 (dd, 1H, 3- $\text{H}_b$ ), 2.17 (s, 3H, 1-H), 2.15 (ddd, 1H, 5- $\text{H}_a$ ), 2.05, 2.04, 2.02, 2.01 (4 s, 12 H, 4  $\text{COCH}_3$ ), 1.52 (ddd, 1H, 5- $\text{H}_b$ );

$J_{3a,3b} = 16.3$ ,  $J_{3a,4} = 7.3$ ,  $J_{3b,4} = 5.0$ ,  $J_{4,5a} = 2.5$ ,  $J_{4,5b} = 11.6$ ,  $J_{5a,5b} = 12.1$ ,  $J_{5a,6} = 5.2$ ,  $J_{5b,6} = 11.4$ ,  $J_{6,7} = 9.4$ ,  $J_{7,8} = 9.6$ ,  $J_{8,9a} = 5.9$ ,  $J_{8,9b} = 2.2$ ,  $J_{9a,9b} = 12.2$  Hz;

$^{13}\text{C}$ -NMR (125.75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  = 204.7 (C-2), 169.7, 169.2, 168.8, 168.7 (4  $\text{COCH}_3$ ), 74.9 (C-8), 70.9 (C-6), 70.6 (C-4), 68.4 (C-7), 61.7 (C-9), 47.5 (C-3), 35.1 (C-5), 29.9 (C-1), 19.9, 19.8, 19.7, 19.6 (4  $\text{COCH}_3$ );

$M_r$  ( $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_8$ ): 330.13

**4,8-Anhydro-1,3-dideoxy-D-glycero-D-talo-nonulose ( $\alpha$ -74)****4,8-Anhydro-1,3-dideoxy-D-glycero-D-galacto-nonulose ( $\beta$ -74)** $\alpha$ -74 $\beta$ -74

Kondensation von D-Mannose (**68**) nach AAV **1** (14 h).

Ansatz: 270 mg (1.5 mmol) D-Mannose (**68**)  
 180 mg  $\equiv$  186  $\mu$ L (1.8 mmol) Acetylaceton  
 151 mg (1.8 mmol) Natriumhydrogencarbonat  
 5 mL Wasser

Ausbeute: 6 mg (2%) **36**  
 319 mg (97%) **74** ( $\alpha/\beta = 1:20$ ) als farbloser Sirup  
 ( $R_f = 0.32$ )

 **$\alpha$ -74:**

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 4.44$  (ddd, 1H, 4-H), 3.95-3.54 (m, 5H, 5-, 6-, 7-H, 9- $\text{H}_2$ ), 3.35-3.30 (ddd, 1H, 8-H), 3.08 (dd, 1H, 3- $\text{H}_a$ ), 2.85 (dd, 1H, 3- $\text{H}_b$ ), 2.27 (s, 3H, 1-H);  
 $J_{3a,3b} = 16.9$ ,  $J_{3a,4} = 8.9$ ,  $J_{3b,4} = 5.2$ ,  $J_{4,5} = 2.4$ ,  $J_{7,8} = 9.5$ ,  $J_{8,9a} = 2.2$ ,  $J_{8,9b} = 6.3$  Hz;

$^{13}\text{C-NMR}$  (125.75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 212.5$  (C-2), 80.4 (C-8), 75.3 (C-6), 74.1 (C-4), 71.1 (C-5), 67.7 (C-7), 61.5 (C-9), 42.9 (C-3), 30.4 (C-1);

$M_r$  ( $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_6$ ): 220.09

 **$\beta$ -74:**

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 4.03$  (ddd, 1H, 4-H), 3.86 (dd, 1H, 9- $\text{H}_a$ ), 3.86-3.84 (m, 1H, 5-H), 3.68 (dd, 1H, 9- $\text{H}_b$ ), 3.67 (dd, 1H, 6-H), 3.56 (dd, 1H, 7-H), 3.36 (ddd, 1H, 8-H), 2.94 (dd, 1H, 3- $\text{H}_a$ ), 2.80 (dd, 1H, 3- $\text{H}_b$ ), 2.27 (s, 3H, 1-H);

$$J_{3a,3b} = 17.2, J_{3a,4} = 8.4, J_{3b,4} = 4.5, J_{4,5} = 0.6, J_{5,6} = 3.8, J_{6,7} = 9.7, J_{7,8} = 9.6, \\ J_{8,9a} = 2.3, J_{8,9b} = 6.1, J_{9a,9b} = 12.2 \text{ Hz};$$

$^{13}\text{C}$ -NMR (125.75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  = 213.3 (C-2), 80.5 (C-8), 74.6 (C-6), 74.4 (C-4), 71.3 (C-5), 67.6 (C-7), 61.7 (C-9), 45.1 (C-3), 30.4 (C-1);

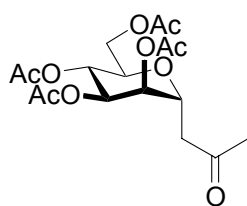
gsNOESY: 3- $\text{H}_2 \rightleftharpoons$  5-H;

$M_r$  ( $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_6$ ): 220.09

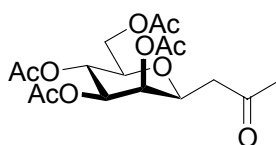
**6,7,9-Tetra-*O*-acetyl-4,8-anhydro-1,3-didesoxy-D-glycero-D-talo-nonulose ( $\alpha$ -75)**

**5,6,7,9-Tetra-*O*-acetyl-4,8-anhydro-1,3-didesoxy-D-glycero-D-galacto-nonulose ( $\beta$ -75)**

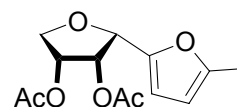
**2-(2',3'-Di-*O*-acetyl- $\alpha$ -D-erythro-furanosyl)-5-methylfuran (76)**



$\alpha$ -75



$\beta$ -75



76

Kondensation von D-Mannose (**68**) nach **AAV 1** (24 h) und Peracetylierung nach **AAV 2** mit anschließender Chromatographie an Kieselgel (Cy/EtOAc = 1:1 und  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  = 20:1).

Ansatz: 1.8 g (10 mmol) D-Mannose (**68**)  
 1.24 mL (12 mmol) Acetylaceton  
 1.01 g (12 mmol) Natriumhydrogencarbonat  
 25 mL Wasser

Ausbeute: 24 mg (1%) **9**  
 70 mg (3%) **76** als farbloser Sirup  
 ( $R_f$  = 0.39 in Cy/EtOAc = 1:1)  
 610 mg (31%) **75** ( $\alpha/\beta$  = 2:1) als farbloser Sirup  
 ( $R_f$  = 0.26 und 0.71)

**$\alpha$ -75:**

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.24 (dd, 1H, 6-H), 5.12-5.09 (m, 2H, 5-, 7-H), 4.48 (ddd, 1H, 4-H), 4.40 (dd, 1H, 9- $\text{H}_a$ ), 4.15 (dd, 1H, 9- $\text{H}_b$ ), 3.94 (ddd, 1H, 8-H), 2.84 (dd, 1H, 3- $\text{H}_a$ ), 2.65 (dd, 1H, 3- $\text{H}_b$ ), 2.21 (s, 3H, 1-H), 2.09, 2.08, 2.06 (4 s, 12H, 4  $\text{COCH}_3$ );

$J_{3a,3b} = 15.9$ ,  $J_{3a,4} = 9.2$ ,  $J_{3b,4} = 4.6$ ,  $J_{4,5} = 4.8$ ,  $J_{5,6} = 1.9$ ,  $J_{6,7} = J_{7,8} = 6.7$ ,  $J_{8,9a} = 6.9$ ,  $J_{8,9b} = 3.8$ ,  $J_{9a,9b} = 12.0$  Hz;

$^{13}\text{C-NMR}$  (125.75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 204.5 (C-2), 170.9, 170.2, 170.0, 169.8 (4  $\text{COCH}_3$ ), 72.3 (C-8), 69.9, 67.8 (C-5, C-7), 69.6 (C-4), 68.6 (C-6), 62.0 (C-9), 44.1 (C-3), 30.6 (C-1), 21.1, 21.0, 20.8 (4  $\text{COCH}_3$ );

MS (ESI):  $m/z$ : 411.3  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ;

$M_r$  ( $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_{10}$ ): 388.14

 **$\beta$ -75:**

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.32 (dd, 1H, 5-H), 5.20 (ddd, 1H, 7-H), 5.11 (dd, 1H, 6-H), 4.24 (dd, 1H, 9- $\text{H}_a$ ), 4.17 (ddd, 1H, 4-H), 4.07 (dd, 1H, 9- $\text{H}_b$ ), 3.68 (ddd, 1H, 8-H), 2.77 (dd, 1H, 3- $\text{H}_a$ ), 2.45 (dd, 1H, 3- $\text{H}_b$ ), 2.15 (s, 3H, 1-H), 2.18, 2.06, 2.04, 1.96 (4 s, 12 H, 4  $\text{COCH}_3$ );

$J_{3a,3b} = 17.1$ ,  $J_{3a,4} = 7.8$ ,  $J_{3b,4} = 4.7$ ,  $J_{4,5} = 1.0$ ,  $J_{5,6} = 3.4$ ,  $J_{6,7} = J_{7,8} = 10.0$ ,  $J_{8,9a} = 5.7$ ,  $J_{8,9b} = 2.4$ ,  $J_{9a,9b} = 12.3$  Hz;

$^{13}\text{C-NMR}$  (125.75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 204.7 (C-2), 170.7, 170.0, 169.8 (4  $\text{COCH}_3$ ), 76.8 (C-8), 73.2 (C-4), 72.5 (C-6), 70.4 (C-5), 66.5 (C-7), 63.1 (C-9), 44.5 (C-3), 30.9 (C-1), 21.0, 20.8 (4  $\text{COCH}_3$ );

MS (ESI):  $m/z$ : 411.3  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ;

$M_r$  ( $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_{10}$ ): 388.14

**76:**

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.32 (d, 1H, 3-H), 5.95-5.93 (m, 2H, 4-, 1'-H), 5.03 (ddd, 1H, 3'-H), 4.46 (dd, 1H, 4'- $\text{H}_a$ ), 4.27 (dd, 1H, 4'- $\text{H}_b$ ), 4.19 (dd, 1H, 2'-H), 2.16 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.08, 2.06 (2 s, 6H, 4  $\text{COCH}_3$ );

$J_{3,4} = 3.1$ ,  $J_{1',2'} = 3.5$ ,  $J_{2',3'} = 8.2$ ,  $J_{3',4a'} = 2.9$ ,  $J_{3',4b'} = 5.0$ ,  $J_{4a',4b'} = 10.2$  Hz;

$^{13}\text{C}$ -NMR (125.75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 170.9, 170.0 (2  $\text{COCH}_3$ ), 152.9 (C-2), 148.2 (C-5), 110.8 (C-3), 106.4 (C-4), 70.6 (C-2'), 70.4 (C-3'), 67.5 (C-1'), 62.5 (C-4'), 20.9, 20.8 (2  $\text{COCH}_3$ ), 13.6 ( $\text{CH}_3$ );

MS (ESI):  $m/z$ : 291.1  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ;

$M_r$  ( $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_6$ ): 268.09

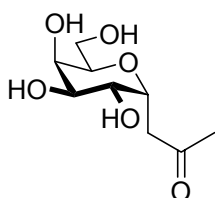
**4,8-Anhydro-1,3-didesoxy-D-glycero-L-ido-nonulose ( $\alpha$ -77)**

**4,8-Anhydro-1,3-didesoxy-D-glycero-L-gulo-nonulose ( $\beta$ -77)**

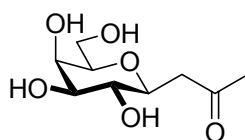
**4,7-Anhydro-1,3-didesoxy-D-glycero-L-ido-nonulose ( $\alpha$ -78)**

**4,7-Anhydro-1,3-didesoxy-D-glycero-L-gulo-nonulose ( $\beta$ -78)**

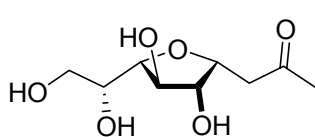
**(1'S,2'S,3'R)-2-Tetrahydroxybutyl-5-methylfuran (79)**



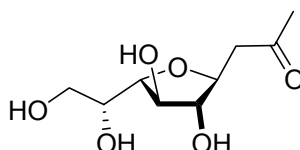
$\alpha$ -77



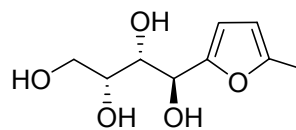
$\beta$ -77



$\alpha$ -78



$\beta$ -78



79

Kondensation von D-Galactose (**24**) nach **AAV 1** (5 h).

Ansatz: 270 mg (1.5 mmol) D-Galactose (**24**)  
 180 mg  $\equiv$  186  $\mu\text{L}$  (1.8 mmol) Acetylaceton  
 151 mg (1.8 mmol) Natriumhydrogencarbonat  
 5 mL Wasser

Ausbeute: 6 mg (2%) **79** als farbloser Sirup  
( $R_f = 0.76$ )  
323 mg (98%) **77** ( $\alpha/\beta = 1:20$ )/**78** ( $\alpha/\beta = 1:2$ )  $\approx 1:1$  als farbloser Sirup  
( $R_f = 0.35-0.30$ )  
(Zusammensetzung anhand der  $^1\text{H}$ -NMR-Integrale bestimmt)

**$\alpha$ -77:**

$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 4.63-4.58$  (m, 1H, 4-H), 3.93-3.75 (m, 4H, 5-, 6-, 7-, 8-H),  
3.74-3.58 (m, 2H, 9-H<sub>2</sub>), 2.93-2.90 (m, 2H, 3-H<sub>2</sub>), 2.28 (s, 3H, 1-H);  
 $^{13}\text{C}$ -NMR (125.75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 215.9$  (C-2), 75.4 (C-8), 74.6 (C-4), 73.3 (C-6), 73.1  
(C-5), 72.4 (C-7), 63.6 (C-9), 42.4 (C-3), 32.7 (C-1);  
 $M_r$  ( $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_6$ ): 220.09

**$\beta$ -77:**

$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 3.83-3.77$  (m, 1H, 7-H), 3.75-3.58 (m, 5H, 4-, 6-, 8-H, 9-H<sub>2</sub>),  
3.46 (dd, 1H, 5-H), 3.02 (dd, 1H, 3-H<sub>a</sub>), 2.74 (dd, 1H, 3-H<sub>b</sub>), 2.27 (s, 3H, 1-H);  
 $J_{3a,3b} = 16.6$ ,  $J_{3a,4} = 3.0$ ,  $J_{3b,4} = 9.2$ ,  $J_{4,5} = 9.6$ ,  $J_{5,6} = 9.5$  Hz;  
 $^{13}\text{C}$ -NMR (125.75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 216.1$  (C-2), 81.3 (C-8), 78.5 (C-4), 76.6 (C-6), 73.3  
(C-5), 71.9 (C-7), 63.9 (C-9), 48.7 (C-3), 32.6 (C-1);  
 $M_r$  ( $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_6$ ): 220.09

**$\alpha$ -78:**

$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 4.39$  (dt, 1H, 4-H), 4.13-4.07 (m, 1H, 5-H), 3.83-3.59 (m, 5H,  
6-, 7-, 8-H, 9-H<sub>2</sub>), 2.93-2.90 (m, 2H, 3-H<sub>2</sub>), 2.26 (s, 3H, 1-H);  
 $J_{3,4} = 6.6$ ,  $J_{4,5} = 3.1$  Hz;  
 $^{13}\text{C}$ -NMR (125.75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 215.4$  (C-2), 87.0 (C-7), 81.3 (C-6), 80.1 (C-5), 79.5  
(C-4), 74.1 (C-8), 65.5 (C-9), 42.2 (C-3), 32.6 (C-1);  
 $M_r$  ( $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_6$ ): 220.09

**$\beta$ -78:**

$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 4.19$  (ddd, 1H, 4-H), 4.16 (dd, 1H, 6-H), 3.92 (dd, 1H, 5-H),  
3.83-3.77 (m, 2H, 7-,8-H), 3.75-3.58 (m, 2H, 9-H<sub>2</sub>), 2.95 (dd, 1H, 3-H<sub>a</sub>), 2.90  
(dd, 1H, 3-H<sub>b</sub>), 2.26 (s, 3H, 1-H);  
 $J_{3a,3b} = 17.1$ ,  $J_{3a,4} = 4.4$ ,  $J_{3b,4} = 8.3$ ,  $J_{4,5} = 7.0$ ,  $J_{5,6} = 6.2$ ,  $J_{6,7} = 6.3$  Hz;

$^{13}\text{C}$ -NMR (125.75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 215.6$  (C-2), 84.5 (C-7), 82.5 (C-5), 80.6 (C-4), 79.3 (C-6), 73.8 (C-8), 65.4 (C-9), 49.2 (C-3), 32.6 (C-1);

$M_r$  ( $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_6$ ): 220.09

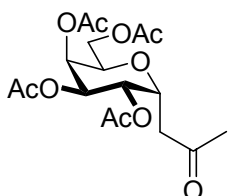
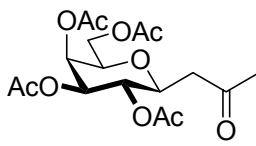
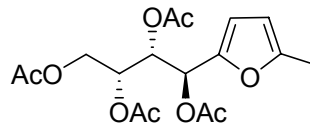
**79:**

$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 6.32$  (d, 1H, 3-H), 6.05 (dd, 1H, 4-H), 4.67 (d, 1H, 1'-H), 4.33 (dd, 1H, 2'-H), , 4.21-3.82 (m, 3H, 3'-H, 4'-H<sub>2</sub>), 2.27 (d, 3H, CH<sub>3</sub>);

$J_{3,4} = 3.1$ ,  $J_{4,\text{CH}_3} = 1.0$ ,  $J_{1',2'} = 9.0$ ,  $J_{2',3'} = 1.3$  Hz;

$^{13}\text{C}$ -NMR (125.75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 155.7$  (C-2), 154.9 (C-5), 112.5 (C-3), 109.1 (C-4), 78.5 (C-2'), 76.7 (C-3'), 72.0 (C-1'), 65.9 (C-4'), 15.6 (CH<sub>3</sub>);

$M_r$  ( $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_5$ ): 202.08

**5,6,7,9-Tetra-*O*-acetyl-4,8-anhydro-1,3-didesoxy-D-*glycero*-L-*ido*-nonulose ( $\alpha$ -80)****5,6,7,9-Tetra-*O*-acetyl-4,8-anhydro-1,3-didesoxy-D-*glycero*-L-*gulo*-nonulose ( $\beta$ -80)****(1'*S*,2'*S*,3'*R*)-2-Tetraacetoxybutyl-5-methylfuran (81)** $\alpha$ -80 $\beta$ -80

81

Kondensation von D-Galactose (**24**) nach **AAV 1** (24 h) und Peracetylierung nach **AAV 2** mit Flash-Chromatographie an Kieselgel (Cy/EtOAc = 1:1 und CHCl<sub>3</sub>/MeOH = 20:1).

Ansatz: 3.6 g (20 mmol) D-Galactose (**24**)  
 2.5 mL (24 mmol) Acetylaceton  
 2.0 g (24 mmol) Natriumhydrogencarbonat in 25 mL Wasser

Ausbeute: 170 mg (2%) **81** als farbloser Sirup  
 ( $R_f$  = 0.61 in Cy/EtOAc = 1:1)  
 3.2 g (41%) **80** ( $\alpha/\beta$  = 1:10) als farbloser Sirup  
 ( $R_f$  = 0.29 und 0.53/0.61)  
 (anhand der <sup>1</sup>H-NMR-Integrale bestimmt, furanoide Strukturen erkennbar)

 **$\alpha$ -80:**

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 5.19 (dd, 1H, 7-H), 5.02 (dd, 1H, 5-H), 5.00-4.95 (m, 1H, 6-H), 4.72-4.68 (m, 1H, 4-H), 4.02-3.97 (m, 2H, 9-H<sub>2</sub>), 3.91 (ddd, 1H, 8-H), 2.75-2.72 (m, 2H, 3-H<sub>2</sub>), 2.13 (s, 3H, 1-H), 2.08, 1.98, 1.97, 1.92 (4 s, 12H, 4 COCH<sub>3</sub>);

$J_{4,5}$  = 5.9,  $J_{5,6}$  = 9.1,  $J_{6,7}$  = 3.9,  $J_{7,8}$  = 1.1 Hz;

<sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 204.6 (C-2), 170.7, 170.5, 170.3, 170.2 (4 COCH<sub>3</sub>), 71.9 (C-8), 70.0 (C-4), 69.6 (C-6), 67.8 (C-5), 67.1 (C-7), 62.2 (C-9), 41.8 (C-3), 30.4 (C-1), 21.0, 20.8, 20.7, 20.6 (4 COCH<sub>3</sub>);

$M_r$  (C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>O<sub>10</sub>): 388.14



**$\beta$ -80:**

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.36 (dd, 1H, 7-H), 5.03 (dd, 1H, 5-H), 4.98 (dd, 1H, 6-H), 4.02-3.97 (m, 2H, 9- $\text{H}_2$ ), 3.89 (ddd, 1H, 4-H), 3.87-3.81 (m, 1H, 8-H), 2.72 (dd, 1H, 3- $\text{H}_a$ ), 2.43 (dd, 1H, 3- $\text{H}_b$ ), 2.12 (s, 3H, 1-H), 2.08, 1.98, 1.97, 1.92 (4 s, 12H, 4  $\text{COCH}_3$ );

$J_{3a,3b}$  = 16.3,  $J_{3a,4}$  = 9.2,  $J_{3b,4}$  = 3.2,  $J_{4,5}$  = 9.5,  $J_{5,6}$  = 10.1,  $J_{6,7}$  = 3.1,  $J_{7,8}$  = 1.1 Hz;

$^{13}\text{C-NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 205.4 (C-2), 170.5, 170.3, 170.2 (4  $\text{COCH}_3$ ), 74.4, 74.3 (C-4, C-8), 72.0 (C-6), 69.0 (C-5), 67.7 (C-7), 61.5 (C-9), 45.6 (C-3), 31.2 (C-1), 20.9, 20.8, 20.7 (4  $\text{COCH}_3$ );

MS (ESI):  $m/z$ : 411.1  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ;

$M_r$  ( $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_{10}$ ): 388.14

**81:**

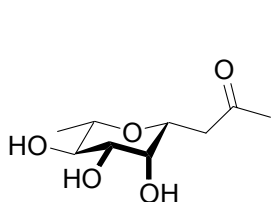
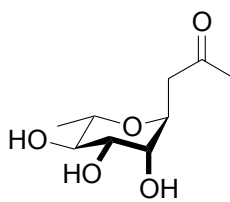
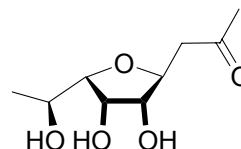
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.22 (d, 1H, 3-H), 5.83 (dd, 1H, 4-H), 5.81 (d, 1H, 1'-H), 5.62 (dd, 1H, 2'-H), 5.40 (ddd, 1H, 3'-H), 4.19 (dd, 1H, 4'- $\text{H}_a$ ), 3.90 (dd, 1H, 4'- $\text{H}_b$ ), 2.19 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.02, 1.98, 1.97, 1.88 (4 s, 12 H, 4  $\text{COCH}_3$ );

$J_{3,4}$  = 3.1,  $J_{4,\text{CH}_3}$  = 1.0,  $J_{1',2'}$  = 9.1,  $J_{2',3'}$  = 2.9,  $J_{3',4a'}$  = 5.1,  $J_{3',4b'}$  = 7.1,  $J_{4a',4b'}$  = 11.7 Hz;

$^{13}\text{C-NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 170.6, 170.2, 169.6, 169.3 (4  $\text{COCH}_3$ ), 153.2 (C-2), 147.0 (C-5), 111.7 (C-3), 106.5 (C-4), 69.7 (C-2'), 68.2 (C-3'), 65.1 (C-1'), 62.1 (C-4'), 20.9, 20.8, 20.5 (4  $\text{COCH}_3$ ), 13.6 ( $\text{CH}_3$ );

MS (ESI):  $m/z$ : 409.1  $[\text{M} + \text{K}]^+$ ;

$M_r$  ( $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_9$ ): 370.13

**4,8-Anhydro-1,3,9-tridesoxy-L-galacto-D-glycero-nonulose ( $\alpha$ -82)****4,8-Anhydro-1,3,9-tridesoxy-L-talo-D-glycero-nonulose ( $\beta$ -82)****4,7-Anhydro-1,3,9-tridesoxy-L-talo-D-glycero-nonulose ( $\beta$ -83)** $\alpha$ -82 $\beta$ -82 $\beta$ -83

Kondensation von L-Rhamnose (**22**) nach **AAV 1**.

Ansatz: 165 mg (1.0 mmol) L-Rhamnose (**22**)  
 120 mg  $\equiv$  124  $\mu$ L (1.2 mmol) Acetylaceton  
 101 mg (1.2 mmol) Natriumhydrogencarbonat  
 5 mL Wasser

Ausbeute: 200 mg [25 mg (12%)  $\beta$ -82 ( $R_f$  = 0.31) und 175 mg (86%) **83** ( $\alpha/\beta$  = 3:2) ( $R_f$  = 0.27)] als farbloser Sirup  
 eindeutig durch die spektroskopische Analyse identifiziert  
 (Zusammensetzung anhand der  $^1\text{H}$ -NMR-Integrale bestimmt)

 **$\alpha$ -82:**

$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  = 4.39 (ddd, 1H, 4-H), 3.87 (dd, 1H, 5-H), 3.74 (dd, 1H, 6-H), 3.59 (dq, 1H, 8-H), 3.40 (dd, 1H, 7-H), 3.29 (dd, 1H, 3- $\text{H}_a$ ), 2.83 (dd, 1H, 3- $\text{H}_b$ ), 2.26 (s, 3H, 1-H), 1.24 (d, 3H, 9- $\text{H}_3$ );  
 $J_{3a,3b}$  = 16.2,  $J_{3a,4}$  = 9.2,  $J_{3b,4}$  = 5.2,  $J_{4,5}$  = 2.2,  $J_{5,6}$  = 3.3,  $J_{6,7}$  = 9.3,  $J_{7,8}$  = 9.2,  $J_{8,9}$  = 6.1 Hz;

$^{13}\text{C}$ -NMR (125.75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  = 214.6 (C-2), 76.7 (C-4), 75.0 (C-7), 73.8 (C-5), 73.1 (C-6), 73.0 (C-8), 45.0 (C-3), 32.4 (C-1), 19.8 (C-9);

MS (ESI):  $m/z$ : 227  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ;

$M_r$  ( $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_5$ ): 204.10

**β-82:**

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  = 4.01 (ddd, 1H, 4-H), 3.84 (dd, 1H, 5-H), 3.60 (dd, 1H, 6-H), 3.36 (dq, 1H, 8-H), 3.33 (dd, 1H, 7-H), 2.91 (dd, 1H, 3- $\text{H}_a$ ), 2.78 (dd, 1H, 3- $\text{H}_b$ ), 2.25 (s, 3H, 1-H), 1.25 (d, 3H, 9- $\text{H}_3$ );

$J_{3a,3b} = 17.6$ ,  $J_{3a,4} = 8.4$ ,  $J_{3b,4} = 4.3$ ,  $J_{4,5} = 0.2$ ,  $J_{5,6} = 4.4$ ,  $J_{6,7} = 9.4$ ,  $J_{7,8} = 9.3$ ,  $J_{8,9} = 5.7$  Hz;

$^{13}\text{C-NMR}$  (125.75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  = 215.1 (C-2), 78.8 (C-8), 76.5 (C-4), 76.4 (C-6), 75.0 (C-7), 73.6 (C-5), 47.2 (C-3), 32.6 (C-1), 19.8 (C-9);

MS (ESI):  $m/z$ : 227  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ;

$M_r$  ( $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_5$ ): 204.10

**β-83:**

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  = 4.29 (dd, 1H, 6-H), 4.20 (ddd, 1H, 4-H), 4.04 (dd, 1H, 5-H), 3.99 (dq, 1H, 8-H), 3.79 (dd, 1H, 7-H), 2.94 (dd, 1H, 3- $\text{H}_a$ ), 2.83 (dd, 1H, 3- $\text{H}_b$ ), 2.27 (s, 3H, 1-H), 1.23 (d, 3H, 9- $\text{H}_3$ );

$J_{3a,3b} = 16.3$ ,  $J_{3a,4} = 3.4$ ,  $J_{3b,4} = 8.6$ ,  $J_{4,5} = 8.7$ ,  $J_{5,6} = 4.2$ ,  $J_{6,7} = 8.0$ ,  $J_{7,8} = 3.2$ ,  $J_{8,9} = 5.9$  Hz;

$^{13}\text{C-NMR}$  (125.75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  = 215.8 (C-2), 86.1 (C-7), 79.0 (C-4), 78.5 (C-5), 73.7 (C-6), 68.1 (C-8), 49.5 (C-3), 32.7 (C-1), 19.8 (C-9);

MS (ESI):  $m/z$ : 227  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ;

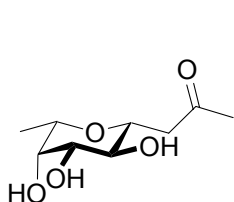
$M_r$  ( $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_5$ ): 204.10

**4,8-Anhydro-1,3,9-tridesoxy-L-glycero-D-manno-nonulose ( $\alpha$ -84)**

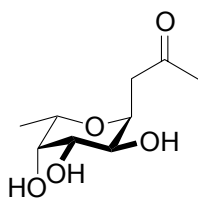
**4,8-Anhydro-1,3,9-tridesoxy-L-glycero-D-gluco-nonulose ( $\beta$ -84)**

**4,7-Anhydro-1,3,9-tridesoxy-L-glycero-D-manno-nonulose ( $\alpha$ -85)**

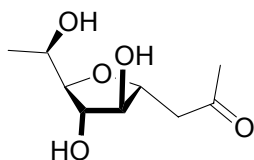
**4,7-Anhydro-1,3,9-tridesoxy-L-glycero-D-gluco-nonulose ( $\beta$ -85)**



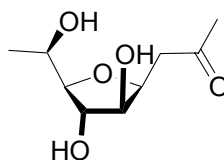
$\alpha$ -84



$\beta$ -84



$\alpha$ -85



$\beta$ -85

Kondensation von L-Fucose (**69**) nach AAV 1.

Ansatz: 164 mg (1.0 mmol) L-Fucose (**69**)  
 120 mg  $\equiv$  124  $\mu$ L (1.2 mmol) Acetylaceton  
 101 mg (1.2 mmol) Natriumhydrogencarbonat  
 5 mL Wasser

Ausbeute: 323 mg (98%) **84** ( $\alpha/\beta = 1:3$ )/**85** ( $\alpha/\beta = 2:1$ )  $\approx 1:2$  als farbloser Sirup  
 ( $R_f = 0.34-0.27$ )  
 (Zusammensetzung anhand der  $^1\text{H-NMR}$ -Integrale bestimmt)

**$\alpha$ -84:**

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 3.92-3.83$  (m, 1H, 8-H); 3.78 (dd, 1H, 7-H), 3.70 (ddd, 1H, 4-H), 3.67-3.61 (dd, 1H, 6-H), 3.41 (dd, 1H, 5-H), 3.00 (dd, 1H, 3- $\text{H}_a$ ), 2.71 (dd, 1H, 3- $\text{H}_b$ ), 2.26 (s, 3H, 1-H), 1.25 (d, 3H, 9- $\text{H}_3$ );  
 $J_{3a,3b} = 17.0$ ,  $J_{3a,4} = 2.8$ ,  $J_{3b,4} = 9.3$ ,  $J_{4,5} = 9.1$ ,  $J_{5,6} = 9.3$ ,  $J_{6,7} = 3.1$ ,  $J_{7,8} = 3.0$ ,  $J_{8,9} = 7.6$  Hz;

$^{13}\text{C}$ -NMR (125.75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  = 213.5 (C-2), 76.3 (C-4), 74.9 (C-7), 73.8 (C-6), 71.1 (C-5), 67.4 (C-8), 46.3 (C-3), 30.4 (C-1), 19.8 (C-9);

$M_r$  ( $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_5$ ): 204.10

**$\beta$ -84:**

$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  = 4.59 (ddd, 1H, 4-H), 4.00 (dd, 1H, 5-H), 3.92-3.83 (m, 2H, 7-, 8-H); 3.54 (dd, 1H, 6-H), 2.97 (dd, 1H, 3- $\text{H}_a$ ), 2.95 (dd, 1H, 3- $\text{H}_b$ ), 2.27 (s, 3H, 1-H), 1.22 (d, 3H, 9- $\text{H}_3$ );

$J_{3a,3b} = 16.2$ ,  $J_{3a,4} = 5.0$ ,  $J_{3b,4} = 5.7$ ,  $J_{4,5} = 1.5$ ,  $J_{5,6} = 3.9$ ,  $J_{6,7} = 6.4$ ,  $J_{8,9} = 7.7$  Hz;

$^{13}\text{C}$ -NMR (125.75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  = 213.3 (C-2), 92.0 (C-4), 88.9 (C-6), 80.5 (C-7), 78.7 (C-5), 67.9 (C-8), 46.5 (C-3), 30.4 (C-1), 19.4 (C-9);

MS (ESI):  $m/z$ : 227.0  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ;

$M_r$  ( $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_5$ ): 204.10

**$\alpha$ -85:**

$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  = 4.19 (ddd, 1H, 4-H), 4.03 (dd, 1H, 6-H), 3.99 (dd, 1H, 7-H), 3.98 (dq, 1H, 8-H), 3.63 (dd, 1H, 5-H), 2.94 (dd, 1H, 3- $\text{H}_a$ ), 2.90 (dd, 1H, 3- $\text{H}_b$ ), 2.26 (s, 3H, 1-H), 1.23 (d, 3H, 9- $\text{H}_3$ );

$J_{3a,3b} = 17.7$ ,  $J_{3a,4} = 4.2$ ,  $J_{3b,4} = 8.4$ ,  $J_{4,5} = 6.1$ ,  $J_{5,6} = 6.0$ ,  $J_{6,7} = 5.8$ ,  $J_{7,8} = 6.8$ ,  $J_{8,9} = 7.7$  Hz;

$^{13}\text{C}$ -NMR (125.75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  = 213.2 (C-2), 86.4 (C-5), 80.6 (C-7), 77.9 (C-5), 77.6 (C-4), 67.7 (C-8), 46.8 (C-3), 30.3 (C-1), 18.5 (C-9);

MS (ESI):  $m/z$ : 227.0  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ;

$M_r$  ( $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_5$ ): 204.10

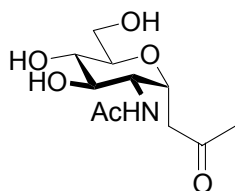
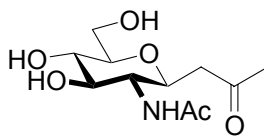
**$\beta$ -85:**

$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  = 4.38 (ddd, 1H, 4-H), 4.09 (dd, 1H, 5-H), 3.92-3.83 (m, 2H, 7-, 8-H); 3.67-3.61 (dd, 1H, 6-H), 2.94 (dd, 1H, 3- $\text{H}_a$ ), 2.93 (dd, 1H, 3- $\text{H}_b$ ), 2.26 (s, 3H, 1-H), 1.24 (d, 3H, 9- $\text{H}_3$ );

$J_{3a,3b} = 16.4$ ,  $J_{3a,4} = 7.0$ ,  $J_{3b,4} = 6.3$ ,  $J_{4,5} = 3.9$ ,  $J_{5,6} = 1.5$ ,  $J_{8,9} = 7.6$  Hz;

$^{13}\text{C}$ -NMR (125.75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  = 213.1 (C-2), 86.4 (C-6), 80.6 (C-7), 78.0 (C-5), 77.0 (C-4), 68.2 (C-8), 42.9 (C-3), 30.4 (C-1), 18.8 (C-9);

$M_r$  ( $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_5$ ): 204.10

**5-*N*-Acetylamino-4,8-anhydro-1,3,5-tridesoxy-D-glycero-D-ido-nonulose ( $\alpha$ -86)****5-*N*-Acetylamino-4,8-anhydro-1,3,5-tridesoxy-D-glycero-D-gulo-nonulose ( $\beta$ -86)** **$\alpha$ -86** **$\beta$ -86**

Kondensation von *N*-Acetyl-D-glucosamin (**70**) nach **AAV 1** (70°C, 1 h).

Ansatz: 332 mg (1.5 mmol) *N*-Acetyl-D-glucosamin (**70**)

180 mg  $\equiv$  186  $\mu$ L (1.8 mmol) Acetylaceton

151 mg (1.8 mmol) Natriumhydrogencarbonat

5 mL Wasser

Ausbeute: 95 mg (36%) **86** ( $\alpha/\beta = 1:1$ ) als sich schnell bräunlich verfärbender Sirup

( $R_f = 0.20$ )

 **$\alpha$ -86:**

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 4.73\text{--}4.68$  (m, 1H, 4-H), 4.39 (dd, 1H, 5-H), 4.31 (dd, 1H, 6-H), 3.98 (dd, 1H, 7-H), 3.93 (ddd, 1H, 8-H), 3.80 (dd, 1H, 9- $\text{H}_a$ ), 3.65 (dd, 1H, 9- $\text{H}_b$ ), 2.87 (dd, 1H, 3- $\text{H}_a$ ), 2.78 (dd, 1H, 3- $\text{H}_b$ ), 2.23 (s, 3H, 1-H), 2.02 (s, 3H,  $\text{NHCOCH}_3$ );

$J_{3a,3b} = 17.4$ ,  $J_{3a,4} = 8.0$ ,  $J_{3b,4} = 5.5$ ,  $J_{4,5} = 4.8$ ,  $J_{5,6} = 1.2$ ,  $J_{6,7} = 3.9$ ,  $J_{7,8} = 8.2$ ,  $J_{8,9a} = 2.9$ ,  $J_{8,9b} = 5.6$ ,  $J_{9a,9b} = 12.0$  Hz;

$^{13}\text{C-NMR}$  (125.75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 214.9$  (C-2), 176.8 ( $\text{NHCOCH}_3$ ), 82.0 (C-7), 78.3 (C-6), 77.8 (C-4), 72.0 (C-8), 66.0 (C-9), 61.5 (C-5), 45.9 (C-3), 32.5 (C-1), 24.5 ( $\text{NHCOCH}_3$ );

$M_r$  ( $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_6$ ): 261.12

 **$\beta$ -86:**

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 4.26$  (dd, 1H, 6-H), 4.11 (ddd, 1H, 4-H), 4.0-3.96 (m, 1H, 5-H), 3.93 (ddd, 1H, 8-H), 3.84 (dd, 1H, 7-H), 3.79 (dd, 1H, 9- $\text{H}_a$ ), 3.64 (dd,

1H, 9-H<sub>b</sub>), 3.04-2.99 (m, 2H, 3-H<sub>2</sub>), 2.24 (s, 3H, 1-H), 2.02 (s, 3 H, NHCOCH<sub>3</sub>);

$J_{3,4} = 6.6, 7.0, J_{4,5} = 6.6, J_{5,6} = 2.3, J_{6,7} = 4.0, J_{7,8} = 8.3, J_{8,9a} = 2.9, J_{8,9b} = 5.7, J_{9a,9b} = 12.2$  Hz;

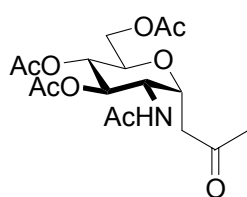
<sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta = 215.3$  (C-2), 176.8 (NHCOCH<sub>3</sub>), 83.1 (C-7), 81.1 (C-4), 78.4 (C-6), 72.0 (C-8), 66.6 (C-9), 65.0 (C-5), 50.3 (C-3), 32.6 (C-1), 24.7 (NHCOCH<sub>3</sub>);

M<sub>r</sub> (C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>6</sub>): 261.12

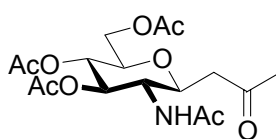
**6,7,9-Tria-*O*-cetyl-5-*N*-acetylamino-4,8-anhydro-1,3,5-tridesoxy-D-glycero-D-ido-nonulose ( $\alpha$ -87)**

**6,7,9-Tri-*O*-acetyl-5-*N*-acetylamino-4,8-anhydro-1,3,5-tridesoxy-D-glycero-D-gulo-nonulose ( $\beta$ -87)**

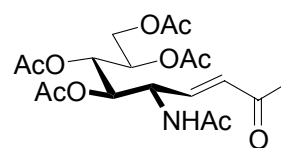
**(*E*)-6,7,8,9-Tetra-*O*-acetyl-5-*N*-acetylamino-1,3,4,5-tetradesoxy-D-glucos-non-3,4-en-ulose (43)**



$\alpha$ -87



$\beta$ -87



43

Kondensation von *N*-Acetyl-D-glucosamin (**69**) nach **AAV 1** (70°C, 1 h) und Peracetylierung nach **AAV 2** mit anschließender Chromatographie an Kieselgel (Cy/EtOAc = 1:1 und CHCl<sub>3</sub>/MeOH = 20:1).

Ansatz: 254 mg (1.15 mmol) *N*-Acetyl-D-glucosamin (**69**)  
 143  $\mu$ L (1.38 mmol) Acetylaceton  
 116 mg (1.38 mmol) Natriumhydrogencarbonat  
 5 mL Wasser

Ausbeute: 54 mg (11%) **43** als brauner Sirup  
( $R_f = 0.30$  in Cy/EtOAc = 1:1)  
150 mg (34%) **87** ( $\alpha/\beta = 1:1$ ) als brauner Sirup  
( $R_f = 0.10$  und  $0.22/0.24$ )

**43:**

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.74$  (dd, 1H, 3-H),  $6.14$  (dd, 1H, 4-H),  $5.26$ - $5.18$  (m, 2H, 6-, 7-H),  $5.03$  (dddd, 1H, 5-H),  $4.25$  (m, 2H, 9-H<sub>a</sub>, NH COCH<sub>3</sub>),  $4.06$  (dd, 1H, 9-H<sub>b</sub>),  $4.06$ - $3.98$  (m, 1H, 8-H),  $2.26$  (s, 3H, 1-H),  $2.10$ ,  $2.07$ ,  $2.06$ ,  $2.05$  (4 s, 12H, 4 COCH<sub>3</sub>),  $1.93$  (s, 3H, NHCOCH<sub>3</sub>);  
 $J_{3,4} = 16.0$ ,  $J_{3,5} = 4.7$ ,  $J_{4,5} = 1.9$ ,  $J_{5,\text{NH}} = 8.6$ ,  $J_{5,6} = 6.9$ ,  $J_{8,9b} = 2.4$ ,  $J_{9a,9b} = 12.4$  Hz;

$^{13}\text{C-NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 197.5$  (C-2),  $170.7$ ,  $170.5$ ,  $170.0$ ,  $169.7$ ,  $168.6$  (4 COCH<sub>3</sub>, NHCOCH<sub>3</sub>),  $141.2$  (C-3),  $131.1$  (C-4),  $70.8$  (C-6),  $69.8$  (C-8),  $67.7$  (C-7),  $61.6$  (C-9),  $50.0$  (C-5),  $30.3$  (C-1),  $23.0$  (NHCOCH<sub>3</sub>),  $21.0$ ,  $20.8$ ,  $20.7$ ,  $20.6$  (4 COCH<sub>3</sub>);

MS (ESI):  $m/z$ : 452.3  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ;

$M_r$  ( $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_{10}$ ): 429.16

 **$\alpha$ -87:**

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.61$  (d, 1H, NHAc),  $5.41$ - $5.40$  (m, 1H, 6-H),  $5.16$  (ddd, 1H, 8-H),  $4.65$  (dd, 1H, 4-H),  $4.50$  (dd, 1H, 9-H<sub>a</sub>),  $4.45$  (ddd, 1H, 5-H),  $4.26$  (dd, 1H, 7-H),  $4.11$  (dd, 1H, 9-H<sub>b</sub>),  $2.75$  (dd, 1H, 3-H<sub>a</sub>),  $2.65$  (dd, 1H, 3-H<sub>b</sub>),  $2.20$  (s, 3H, 1-H),  $2.05$ ,  $2.04$ ,  $1.99$ ,  $1.98$  (4 s, 12H, NHCOCH<sub>3</sub>, 3 COCH<sub>3</sub>);  
 $J_{3a,3b} = 16.5$ ,  $J_{3a,4} = 5.9$ ,  $J_{3b,4} = 7.0$ ,  $J_{4,5} = 5.3$ ,  $J_{5,6} = 1.0$ ,  $J_{5,\text{NH}} = 8.5$ ,  $J_{6,7} = 4.3$ ,  
 $J_{7,8} = 8.6$ ,  $J_{8,9a} = 2.8$ ,  $J_{8,9b} = 5.5$ ,  $J_{9a,9b} = 12.1$  Hz;

$^{13}\text{C-NMR}$  (125.75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 206.1$  (C-2),  $170.7$ ,  $170.2$ ,  $169.7$ ,  $196.3$  (3 COCH<sub>3</sub>, NHCOCH<sub>3</sub>),  $76.7$  (C-7),  $76.1$  (C-4),  $75.9$  (C-6),  $68.1$  (C-8),  $63.5$  (C-9),  $57.4$  (C-5),  $43.0$  (C-3),  $30.8$  (C-1),  $22.9$  (NHCOCH<sub>3</sub>),  $20.8$ ,  $20.7$ ,  $20.6$  (3 COCH<sub>3</sub>);

MS (ESI):  $m/z$ : 410.3  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ;

$M_r$  ( $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_9$ ): 387.15



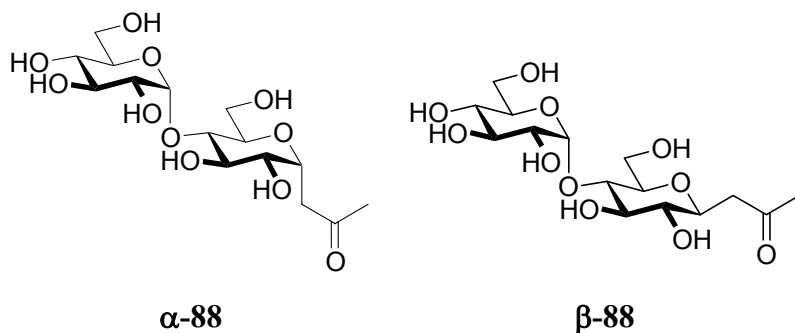
**$\beta$ -87:**

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.59 (d, 1H, NHAc), 5.40-5.39 (m, 1H, 6-H), 5.20 (ddd, 1H, 8-H), 4.53 (dd, 1H, 9-H<sub>a</sub>), 4.16 (dd, 1H, 4-H), 4.16 (dd, 1H, 7-H), 4.08 (dd, 1H, 9-H<sub>b</sub>), 3.93 (ddd, 1H, 5-H), 2.92 (dd, 1H, 3-H<sub>a</sub>), 2.83 (dd, 1H, 3-H<sub>b</sub>), 2.19 (s, 3H, 1-H), 2.05, 2.04, 2.03, 1.99 (4 s, 12H,  $\text{NHCOCH}_3$ , 3  $\text{COCH}_3$ );  
 $J_{3a,3b}$  = 16.7,  $J_{3a,4}$  = 7.2,  $J_{3b,4}$  = 5.1,  $J_{4,5}$  = 6.8,  $J_{5,6}$  = 2.6,  $J_{5,\text{NH}}$  = 6.8,  $J_{6,7}$  = 4.7,  $J_{7,8}$  = 8.5,  $J_{8,9a}$  = 2.5,  $J_{8,9b}$  = 6.0,  $J_{9a,9b}$  = 12.3 Hz;

$^{13}\text{C-NMR}$  (125.75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 206.4 (C-2), 170.7, 170.0, 169.6, 169.3 (3  $\text{COCH}_3$ ,  $\text{NHCOCH}_3$ ), 78.9 (C-7), 77.9 (C-4), 77.0 (C-6), 68.3 (C-8), 63.3 (C-9), 61.8 (C-5), 47.6 (C-3), 30.8 (C-1), 23.0 ( $\text{NHCOCH}_3$ ), 20.8, 20.7, 20.6 (3  $\text{COCH}_3$ );

MS (ESI):  $m/z$ : 410.3  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ;

$M_r$  ( $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_9$ ): 387.15

**7- $\alpha$ -D-Glucopyranosyl-4,8-anhydro-1,3-dideoxy-D-glycero-D-ido-nonulose ( $\alpha$ -88)****7- $\alpha$ -D-Glucopyranosyl-4,8-anhydro-1,3-dideoxy- -D-glycero-D-gulo-nonulose ( $\beta$ -88)**

Kondensation von D-Maltose (**71**) nach AAV 1.

Ansatz: 360 mg (1.0 mmol) D-Maltose-Monohydrat  
 120 mg  $\equiv$  124  $\mu$ L (1.2 mmol) Acetylaceton  
 101 mg (1.2 mmol) Natriumhydrogencarbonat  
 5 mL Wasser

Ausbeute: 366 mg (96%) **88** ( $\alpha/\beta = 1:4$ ) als farbloser Sirup  
 ( $R_f = 0.10$ )  
 (Zusammensetzung anhand der  $^1\text{H-NMR}$ -Integrale bestimmt)

 **$\alpha$ -88:**

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 5.22$  (d, 1H, 1'-H), 4.45 (dt, 1H, 4-H), 3.81-3.37 (m, 11H, 5-, 6-, 7-, 8-H, 9-H<sub>2</sub>, 2'-, 3'-, 5'-H, 6'-H<sub>2</sub>), 3.36-3.30 (m, 1H, 4'-H), 2.99 (dd, 1H, 3-H<sub>a</sub>), 2.81 (dd, 1H, 3-H<sub>b</sub>), 2.20 (s, 3H, 1-H);

$J_{3a,3b} = 16.5$ ,  $J_{3a,4} = 9.4$ ,  $J_{3b,4} = 4.4$ ,  $J_{4,5} = 4.8$ ,  $J_{1',2'} = 3.7$  Hz;

$^{13}\text{C-NMR}$  (125.75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 213.2$  (C-2), 100.0 (C-1'), 77.6, 73.0, 72.2, 72.1, 71.5 (C-5, C-6, C-7, C-8, C-2', C-3', C-4', C-5'), 70.6 (C-4), 61.3 (C-6'), 61.1 (C-9), 40.6 (C-3), 30.6 (C-1);

MS (ESI):  $m/z$ : 405.1  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ;

$M_r$  ( $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_{11}$ ): 382.15

**$\beta$ -88:**

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  = 5.26 (d, 1H, 1'-H), 3.80-3.72 (m, 2H, 9-, 6'-H<sub>a</sub>), 3.70 (m, 6H, 4-, 6-, 3'-, 5'-H, 9-, 6'-H<sub>b</sub>), 3.52-3.46 (m, 2H, 7-, 2'-H), 3.44-3.39 (m, 1H, 8-H), 3.32 (dd, 1H, 4'-H), 3.17 (dd, 1H, 5-H), 2.90 (dd, 1H, 3-H<sub>a</sub>), 2.62 (dd, 1H, 3-H<sub>b</sub>), 2.18 (s, 3H, 1-H);

$J_{3a,3b}$  = 16.6,  $J_{3a,4}$  = 1.1,  $J_{3b,4}$  = 9.1,  $J_{4,5}$  = 9.5,  $J_{5,6}$  = 9.3,  $J_{1',2'}$  = 3.7,  $J_{3',4'}$  = 9.5,  $J_{4',5'}$  = 9.4 Hz;

$^{13}\text{C-NMR}$  (125.75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  = 213.5 (C-2), 100.3 (C-1'), 78.6 (C-8), 78.0 (C-2', C-5'), 75.7 (C-3'), 73.4, 73.2 (C-4, C-5, C-6), 72.3 (C-7), 69.9 (C-4'), 61.3 (C-6'), 61.1 (C-9), 46.2 (C-3), 30.6 (C-1);

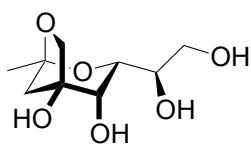
MS (ESI):  $m/z$ : 405.1  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ;

$M_r$  ( $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_{11}$ ): 382.15

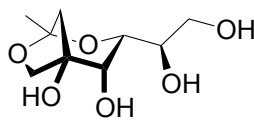
**(3*R*)-[(1'*R*),2'-Dihydroxyethyl]-(1*S*)-methyl-2,7-dioxabicyclo[3.2.1]octan-(4*S*,5*S*)-diol (SS-90)**

**(3*R*)-[(1'*R*),2'-Dihydroxyethyl]-(1*R*)-methyl-2,7-dioxabicyclo[3.2.1]octan-(4*S*,5*R*)-diol (RR-90)**

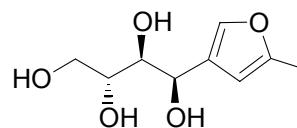
**(1'*R*,2'*S*,3'*R*)-4-Tetrahydroxybutyl-2-methylfuran (91)**



**SS-90**



**RR-90**



**91**

Kondensation von D-Fructose (**89**) nach **AAV 1**.

Ansatz: 164 mg (1.0 mmol) D-Fructose (**89**)  
 120 mg  $\equiv$  124  $\mu$ L (1.2 mmol) Acetylaceton  
 101 mg (1.2 mmol) Natriumhydrogencarbonat  
 5 mL Wasser

Ausbeute: 1 mg (0.5%) **91** ( $R_f = 0.54$ ) und 90 mg (41%) **90** ( $SS/RR \approx 4:3$ ) ( $R_f = 0.30$ )  
 eindeutig durch die spektroskopische Rohgemisch-Analyse identifiziert  
 (Zusammensetzung anhand der  $^1\text{H}$ -NMR-Integrale neben D-Fructose bestimmt)

**SS-90:**

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 3.94\text{--}3.78$  (m, 2H, 4-, 1'-H), 3.87 (d, 1H, 6- $\text{H}_a$ ), 3.75 (dd, 1H, 2'- $\text{H}_a$ ), 3.70-3.65 (m, 2H, 3-H, 6- $\text{H}_b$ ), 3.57 (dd, 1H, 2'- $\text{H}_b$ ), 2.25 (d, 1H, 8- $\text{H}_a$ ), 1.75 (dd, 1H, 8- $\text{H}_b$ ), 1.38 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ );

$J_{4,8b} = 2.4$ ,  $J_{6a,6b} = 8.0$ ,  $J_{8a,8b} = 11.2$ ,  $J_{1',2a'} = 6.7$ ,  $J_{1',2b'} = 3.9$ ,  $J_{2a',2b'} = 11.8$  Hz;

$^{13}\text{C}$ -NMR (75.5 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 110.5$  (C-1), 80.6 (C-5), 76.3 (C-6), 75.1 (C-3), 72.3, 72.2 (C-4, C-1'), 65.5 (C-2'), 38.1 (C-8), 26.0 ( $\text{CH}_3$ );

MS (ESI):  $m/z$ : 243.0  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ;

$M_r$  ( $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_6$ ): 220.09

**RR-90:**

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 4.10\text{-}3.50$  (m, 7H, 3-, 4-H, 6-H<sub>2</sub>, 1'-H, 2'-H<sub>2</sub>), 2.15-2.10 (m, 2H, 8-H<sub>2</sub>), 1.43 (s, 3H, CH<sub>3</sub>);

$^{13}\text{C-NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 104.3$  (C-1), 76.3 (C-6), 75.9 (C-5), 72.5 (C-3), 72.3, 72.1 (C-4, C-1'), 65.7 (C-2'), 42.9 (C-8), 25.6 (CH<sub>3</sub>);

MS (ESI):  $m/z$ : 243.0  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ;

$M_r$  ( $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_6$ ): 220.09

**91:**

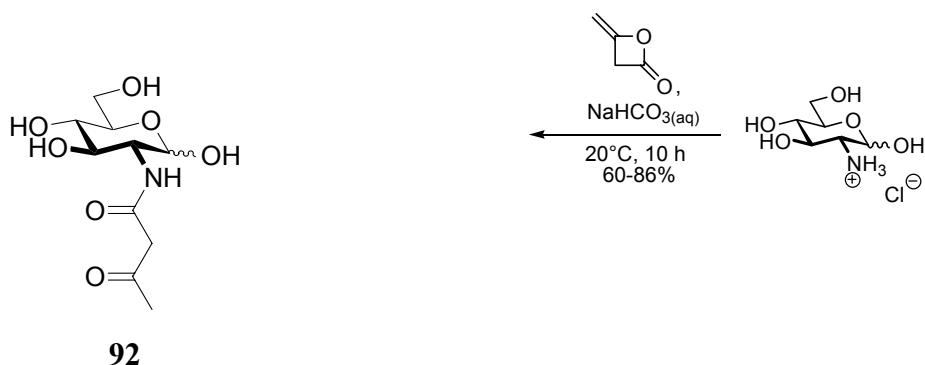
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 7.40$  (s, 1H, 5-H), 6.13 (s, 1H, 3-H), 4.68 (d, 1H, 1'-H), 4.50-3.80 (m, 4H, 2'-, 3'-H, 4'-H<sub>2</sub>) 2.35 (d, 3H, CH<sub>3</sub>);

$J_{1',2'} = 8.1$  Hz;

$^{13}\text{C-NMR}$  (125.75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 153.4$  (C-2), 141.3 (C-5), 118.1 (C-4), 107.3 (C-3), 78.3 (C-2'), 76.1 (C-3'), 70.7 (C-1'), 63.9 (C-4'), 15.5 (CH<sub>3</sub>);

MS (ESI):  $m/z$ : 225.0  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ;

$M_r$  ( $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_5$ ): 202.18

***N*-Acetoacetyl- $\alpha/\beta$ -D-glucosamin (92)**

Acetoacetylierung von D-Glucosamin-Hydrochlorid mit Diketen (10 h, 20°C), Lyophilisieren über Nacht und Umkristallisieren in MeOH.<sup>[152]</sup>

Ansatz: 21.8 g (0.1 mmol) D-Glucosamin-Hydrochlorid  
 8.41 g  $\equiv$  7.66 mL (0.1 mmol) Diketen  
 100 mL wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung ( $w = 10\%$ )

Ausbeute: 37 g (67%) **92** ( $\alpha/\beta = 9:5$ ) als feine farblose Kristalle  
 (Schmp.<sub>MeOH</sub>: 170.8°C (Zersetzung);  $R_f = 0.20$  in EtOAc/MeOH/H<sub>2</sub>O = 17:3:1)

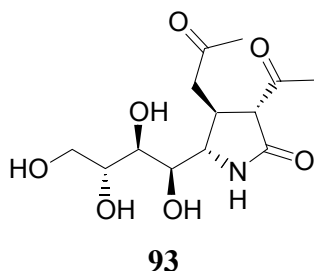
**2',2'-Dideutero-*N*-acetoacetyl- $\alpha/\beta$ -D-glucosamin**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta = 5.24$  (d, 1H, 1-H <sup>$\alpha$</sup> ), 4.75 (d, 1H, 1-H <sup>$\beta$</sup> ), 3.95-3.45 (m, 12H, 2-, 3-, 4-, 5-H, 6-H<sub>2</sub>), 2.31 (s, 3 H, CD<sub>2</sub>COCH<sub>3</sub> <sup>$\beta$</sup> ), 2.30 (s, 3 H, CD<sub>2</sub>COCH<sub>3</sub> <sup>$\alpha$</sup> );  
 $J^\alpha = 3.6$ ,  $J^\beta = 8.4$  Hz;

<sup>13</sup>C-NMR (125.75 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta = 208.3/208.1$  (CD<sub>2</sub>COCH<sub>3</sub>), 170.0/170.1 (NHCOD<sub>2</sub>), 91.2/95.3 (C-1), 72.1, 71.2/76.4, 74.2 (C-3, C-4), 78.4 (C-6), 72.0 (C-8), 70.6/70.4 (C-5), 61.1/61.2 (C-6), 54.7/57.4 (C-2), 51.4-50.4 (CD<sub>2</sub>), 30.2/30.1 (COCH<sub>3</sub>);

MS (ESI):  $m/z$ : 291.2 [ $M_{3OH=3OD} + Na$ ]<sup>+</sup> {D<sub>2</sub>O}, 286.1 [ $M + Na$ ]<sup>+</sup> {H<sub>2</sub>O};

$M_r$  (C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>D<sub>2</sub>NO<sub>7</sub>): 265.11

**(5*S*,1'*S*,2'*R*,3'*R*)-4-Acetyl-3-acetyl-5-tetrahydroxybutyl-pyrrolidin-2-on (93)**

Kondensation von *N*-Acetoacetyl-D-glucosamin (**92**) nach **AAV 1** (4 h) und anschließender Säulenchromatographie an Kieselgel, allerdings ohne Zugabe einer *CH*-aciden Verbindung.

Ansatz: 254 mg (4.15 mmol) *N*-Acetoacetyl-D-glucosamin (**92**)  
 420 mg (5.0 mmol) Natriumhydrogencarbonat  
 20 mL Wasser

Ausbeute: 88 mg (7%) **93** als farblose Nadeln  
 ( $R_f = 0.17$ )

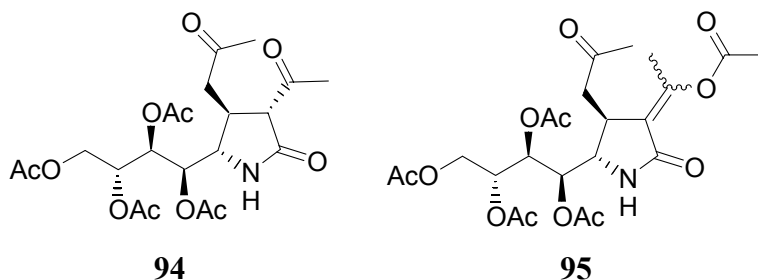
**(5*S*,1'*S*,2'*R*,3'*R*)-4-Acetyl-3-acetyl-3-deutero-5-tetrahydroxybutyl-pyrrolidin-2-on**

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 3.86$  (dd, 1H, 1'-H), 3.84 (dd, 1H, 4'-H<sub>a</sub>), 3.76 (ddd, 1H, 3'-H), 3.67 (dd, 1H, 4'-H<sub>b</sub>), 3.62 (dd, 1H, 2'-H), 3.59 (dd, 1H, 5-H), 3.08-2.88 (m, 3H, 4-H,  $\text{CH}_2\text{COCH}_3$ ), 2.39, 2.27 (2 s, 6H,  $\text{CH}_2\text{COCH}_3$ ,  $\text{COCH}_3$ );  
 $J_{4,5} = 4.6$ ,  $J_{5,1'} = 5.1$ ,  $J_{1',2'} = 1.7$ ,  $J_{2',3'} = 8.5$ ,  $J_{3',4a'} = 2.9$ ,  $J_{3',4b'} = 6.1$ ,  $J_{4a',4b'} = 11.8$  Hz;

$^{13}\text{C-NMR}$  (125.75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 215.9$ , 212.2 ( $\text{CH}_2\text{COCH}_3$ ,  $\text{COCH}_3$ ), 177.8 (C-2), 74.4 (C-2'), 73.8 (C-3'), 73.0 (C-1'), 65.8 (C-4'), 63.8 (C-5), 63.5 (C-3), 49.1 ( $\text{CH}_2\text{COCH}_3$ ), 37.7 (C-4), 32.4, 32.3 ( $\text{CH}_2\text{COCH}_3$ ,  $\text{COCH}_3$ );

MS (ESI):  $m/z$ : 327.3  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ;

$M_r$  ( $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_{17}$ ): 303.13

**(5*S*,1'*S*,2'*R*,3'*R*)-4-Acetyl-3-acetyl-5-tetraacetoxybutyl-pyrrolidin-2-on (94)****(5*S*,1'*S*,2'*R*,3'*R*)-4-Acetyl-3-(1''-acetoxyethyliden)-5-tetraacetoxybutyl-pyrrolidin-2-on (95)**

Peracetylierung von **92** nach AAV 2.

Ansatz: 50 mg (0.165 mmol) **92**

Ausbeute: 15 mg (18%) **95** (*E/Z* = 1:1) als farbloser Sirup

(*R<sub>f</sub>* = 0.27)

20 mg (26%) **94** als Sirup

(*R<sub>f</sub>* = 0.12)

**94:**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.05-5.98 (br, 1H, NH), 5.29 (dd, 1H, 1'-H), 5.24 (dd, 1H, 2'-H), 4.96 (ddd, 1H, 3'-H), 4.25 (dd, 1H, 4'-H<sub>a</sub>), 4.08 (dd, 1H, 4'-H<sub>b</sub>), 3.34 (dd, 1H, 5-H), 3.19 (d, 1H, 3-H), 3.02-2.96 (m, 1H, 4-H), 2.72 (dd, 1H, CH<sub>2a</sub>COCH<sub>3</sub>), 2.55 (dd, 1H, CH<sub>2b</sub>COCH<sub>3</sub>), 2.33 (s, 3H, CH<sub>2</sub>COCH<sub>3</sub>), 2.08 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2.06, 2.05, 2.0, 1.99 (4 s, 12H, 4 COCH<sub>3</sub>);

*J*<sub>3,4</sub> = 4.7, *J*<sub>4,5</sub> = 4.5, *J*<sub>4,CH<sub>2a</sub>COCH<sub>3</sub></sub> = 5.6, *J*<sub>4,CH<sub>2b</sub>COCH<sub>3</sub></sub> = 8.6, *J*<sub>5,1'</sub> = 5.5, *J*<sub>1',2'</sub> = 4.2, *J*<sub>2',3'</sub> = 6.9, *J*<sub>3',4a'</sub> = 2.9, *J*<sub>3',4b'</sub> = 5.5, *J*<sub>4a',4b'</sub> = 12.6, *J*<sub>CH<sub>2a</sub>COCH<sub>3</sub>,CH<sub>2b</sub>COCH<sub>3</sub></sub> = 17.6 Hz;

<sup>13</sup>C-NMR (125.75 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 205.6, 200.4 (CH<sub>2</sub>COCH<sub>3</sub>, COCH<sub>3</sub>), 170.9 (C-2), 169.7, 169.5, 169.1, 169.0 (4 COCH<sub>3</sub>), 69.7 (C-2'), 68.7 (C-3'), 68.1 (C-1'), 60.5 (C-4'), 59.7 (C-3), 56.7 (C-5), 45.9 (CH<sub>2</sub>COCH<sub>3</sub>), 32.2 (C-4), 28.8, 28.7 (CH<sub>2</sub>COCH<sub>3</sub>, COCH<sub>3</sub>), 19.8, 19.7, 19.6 (4 COCH<sub>3</sub>);

MS (ESI): *m/z*: 494.3 [M + Na]<sup>+</sup>;

*M<sub>r</sub>* (C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>10</sub>): 471.17



**95:**

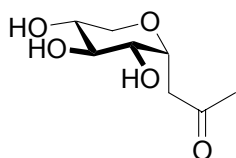
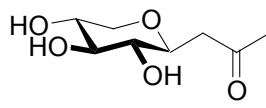
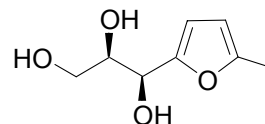
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.07-6.03 (br, 1H, NH), 5.32 (dd, 1H, 1'-H), 5.21 (dd, 1H, 2'-H), 4.97 (ddd, 1H, 3'-H), 4.26 (dd, 1H, 4'-H<sub>a</sub>), 4.07 (dd, 1H, 4'-H<sub>b</sub>), 3.37 (dd, 1H, 5-H), 3.09-3.04 (m, 1H, 4-H), 2.64 (dd, 1H,  $\text{CH}_{2a}\text{COCH}_3$ ), 2.58 (dd, 1H,  $\text{CH}_{2b}\text{COCH}_3$ ), 2.37 (s, 3H, CCH<sub>3</sub>), 2.09 (s, 3H,  $\text{CH}_2\text{COCH}_3$ ), 2.06, 2.03, 2.02, 2.01, 1.95 (5 s, 15H, 5  $\text{COCH}_3$ );

$J_{4,5} = 1.2$ ,  $J_{4,\text{CH}_{2a}\text{COCH}_3} = 3.9$ ,  $J_{4,\text{CH}_{2b}\text{COCH}_3} = 10.0$ ,  $J_{5,1'} = 2.7$ ,  $J_{1',2'} = 5.5$ ,  $J_{2',3'} = 5.6$ ,  
 $J_{3',4a'} = 3.6$ ,  $J_{3',4b'} = 6.1$ ,  $J_{4a',4b'} = 12.3$ ,  $J_{\text{CH}_{2a}\text{COCH}_3,\text{CH}_{2b}\text{COCH}_3} = 18.5$  Hz;

$^{13}\text{C-NMR}$  (125.75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  = 206.5 ( $\text{CH}_2\text{COCH}_3$ ), 170.6, 170.2, 169.8, 169.7 (5  $\text{COCH}_3$ ), 167.6 (C-2), 153.9 (CCH<sub>3</sub>), 120.8 (C-3), 71.4 (C-2'), 70.7 (C-3'), 69.6 (C-1'), 61.2 (C-4'), 57.5 (C-5), 47.2 ( $\text{CH}_2\text{COCH}_3$ ), 36.7 (C-4), 30.0 ( $\text{CH}_2\text{COCH}_3$ ) 20.9, 20.8, 20.7, 20.4 (5  $\text{COCH}_3$ ), 16.2 (CCH<sub>3</sub>);

MS (ESI):  $m/z$ : 536.4  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ;

$M_r$  ( $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{NO}_{12}$ ): 513.18

**4,8-Anhydro-1,3-didesoxy-D-*ido*-octulose ( $\alpha$ -97)****4,8-Anhydro-1,3-didesoxy-D-*gulo*-octulose ( $\beta$ -97)****(1'*S*,2'*R*)-2-Trihydroxypropyl-5-methylfuran (98)** $\alpha$ -97 $\beta$ -97

98

Kondensation von D-Xylose (**26**) nach **AAV 1** (14 h).

Ansatz: 225 mg (1.5 mmol) D-Xylose (**26**)

180 mg  $\equiv$  186  $\mu$ L (1.8 mmol) Acetylaceton

151 mg (1.8 mmol) Natriumhydrogencarbonat in 5 mL Wasser

Ausbeute: 269 mg [30 mg (12%) **98** ( $R_f = 0.7$ ) und 239 mg (84%) **97** ( $\alpha/\beta = 11:14$ ) ( $R_f = 0.45/0.40$ )] als farbloser Sirup

eindeutig durch die spektroskopische Analyse identifiziert

(Zusammensetzung anhand der  $^1\text{H-NMR}$ -Integrale bestimmt)

 **$\alpha$ -97:**

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 4.31$  (ddd, 1H, 4-H), 3.96-3.55 (m, 5H, 5-, 6-, 7-H, 8-H<sub>2</sub>), 2.96 (dd, 1H, 3-H<sub>a</sub>), 2.80 (dd, 1H, 3-H<sub>b</sub>), 2.26 (s, 3H, 1-H);

$J_{3a,3b} = 16.0$ ,  $J_{3a,4} = 3.5$ ,  $J_{3b,4} = 4.1$ ,  $J_{4,5} = 9.0$  Hz;

$^{13}\text{C-NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 215.5$  (C-2), 74.3 (C-6), 72.8 (C-4), 71.8 (C-5), 70.5 (C-7), 69.3 (C-8), 45.9 (C-3), 32.7 (C-1);

$M_r$  ( $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_5$ ): 190.08

 **$\beta$ -97:**

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 3.89$  (ddd, 1H, 4-H), 3.76-3.62 (m, 1H, 8-H<sub>a</sub>), 3.62-3.45 (m, 1H, 8-H<sub>b</sub>), 3.41 (dd, 1H, 6-H), 3.34-3.24 (m, 1H, 7-H), 3.20 (dd, 1H, 5-H), 3.02 (dd, 1H, 3-H<sub>a</sub>), 2.69 (dd, 1H, 3-H<sub>b</sub>), 2.25 (s, 3H, 1-H);

$J_{3a,3b} = 17.1$ ,  $J_{3a,4} = 2.5$ ,  $J_{3b,4} = 9.4$ ,  $J_{4,5} = 9.4$ ,  $J_{5,6} = 9.1$ ,  $J_{6,7} = 10.7$  Hz;

$^{13}\text{C}$ -NMR (75.5 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  = 215.7 (C-2), 80.1 (C-6), 78.9 (C-4), 75.8 (C-5), 72.3 (C-7), 71.8 (C-8), 48.4 (C-3), 32.8 (C-1);

$M_r$  ( $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_5$ ): 190.08

**98:**

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.30 (d, 1H, 3-H), 6.04 (dd, 1H, 4-H), 4.63 (d, 1H, 1'-H), 4.22-3.55 (m, 3 H, 2'-H, 3'-H<sub>2</sub>), 1.94 (d, 3H, CH<sub>3</sub>);

$J_{3,4} = 3.1$ ,  $J_{4,\text{CH}_3} = 0.9$ ,  $J_{1',2'} = 6.9$  Hz;

$^{13}\text{C}$ -NMR (75.5 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  = 155.7 (C-2), 154.0 (C-5), 111.9 (C-3), 109.0 (C-4), 76.2 (C-2'), 70.2 (C-1'), 65.3 (C-3'), 15.5 (CH<sub>3</sub>);

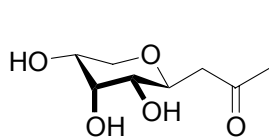
$M_r$  ( $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_4$ ): 172.07

**4,8-Anhydro-1,3-desoxy-D-*allo*-octulose ( $\beta$ -100)**

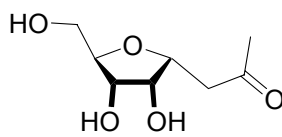
**4,7-Anhydro-1,3-desoxy-D-*altro*-octulose ( $\alpha$ -101)**

**4,7-Anhydro-1,3-desoxy-D-*allo*-octulose ( $\beta$ -101)**

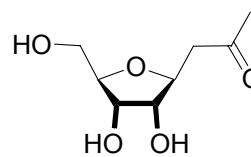
**(1'*R*,2'*R*)-2-Trihydroxypropyl-5-methylfuran (102)**



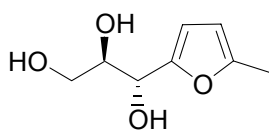
**$\beta$ -100**



**$\alpha$ -101**



**$\beta$ -101**



**102**

Kondensation von D-Ribose (**99**) nach AAV 1 (5 h).

Ansatz: 225 mg (1.5 mmol) D-Ribose (**99**)  
 180 mg  $\equiv$  186  $\mu$ L (1.8 mmol) Acetylaceton  
 151 mg (1.8 mmol) Natriumhydrogencarbonat in 5 mL Wasser  
 Ausbeute: 283 mg [10 mg (4%) **102** ( $R_f = 0.71$ ) und 273 mg (96%)  **$\beta$ -100/101** ( $\alpha/\beta = 2:5$ )  
 $\approx 1:4$  ( $R_f = 0.44-0.34$ )] als farbloser Sirup  
 eindeutig durch die spektroskopische Analyse identifiziert  
 (Zusammensetzung anhand der  $^1\text{H}$ -NMR-Integrale bestimmt)

 **$\beta$ -100:**

$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 4.14$  (dd, 1H, 6-H), 3.95 (ddd, 1H, 4-H), 3.81-3.77 (m, 1H, 7-H), 3.61 (dd, 1H, 8- $\text{H}_a$ ), 3.53 (dd, 1H, 8- $\text{H}_b$ ), 3.42 (dd, 1H, 5-H), 2.97 (dd, 1H, 3- $\text{H}_a$ ), 2.64 (dd, 1H, 3- $\text{H}_b$ ), 2.57 (s, 3H, 1-H);  
 $J_{3a,3b} = 16.7$ ,  $J_{3a,4} = 2.8$ ,  $J_{3b,4} = 9.6$ ,  $J_{4,5} = 9.8$ ,  $J_{5,6} = 2.9$ ,  $J_{6,7} = 2.7$ ,  $J_{7,8b} = 6.4$ ,  
 $J_{7,8b} = J_{8a,8b} = 10.9$  Hz;

$^{13}\text{C}$ -NMR (125.75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 215.9$  (C-2), 73.7 (C-4), 73.5 (C-6), 73.4 (C-5), 69.3 (C-7), 67.2 (C-8), 48.3 (C-3), 32.6 (C-1);

$M_r$  ( $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_5$ ): 190.08

 **$\alpha$ -101:**

$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 4.44$  (m, 1H, 4-H), 4.24-4.16 (m, 2H, 5-, 6-H), 3.88 (m, 1H, 7-H), 3.79 (dd, 1H, 8- $\text{H}_a$ ), 3.64 (dd, 1H, 8- $\text{H}_b$ ), 2.95-2.93 (m, 2H, 3- $\text{H}_2$ ), 2.57 (s, 3H, 1-H);  
 $J_{7,8a} = 3.3$ ,  $J_{7,8b} = 5.0$ ,  $J_{8a,8b} = 13.8$  Hz;

$^{13}\text{C}$ -NMR (125.75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 215.3$  (C-2), 83.6 (C-7), 78.9 (C-4), 74.9 (C-6), 74.8 (C-5), 64.1 (C-8), 45.8 (C-3), 33.0 (C-1);

gsNOESY: 3- $\text{H}_2 \neq$  5-H, 6-H  $\neq$  8- $\text{H}_a$ , 6-H  $\Leftrightarrow$  8- $\text{H}_b$ ;

$M_r$  ( $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_5$ ): 190.08

 **$\beta$ -101:**

$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 4.21$  (ddd, 1H, 4-H), 4.07 (dd, 1H, 6-H), 3.93-3.86 (m, 2H, 5-, 7-H), 3.71 (dd, 1H, 8- $\text{H}_a$ ), 3.62 (dd, 1H, 8- $\text{H}_b$ ), 2.93 (dd, 1H, 3- $\text{H}_a$ ), 2.81 (dd, 1H, 3- $\text{H}_b$ ), 2.57 (s, 3H, 1-H);  
 $J_{3a,3b} = 17.1$ ,  $J_{3a,4} = 4.0$ ,  $J_{3b,4} = 8.8$ ,  $J_{4,5} = J_{5,6} = J_{6,7} = 5.2$ ,  $J_{7,8a} = 3.6$ ,  $J_{7,8b} = 5.1$ ,  
 $J_{8a,8b} = 12.3$  Hz;

$^{13}\text{C}$ -NMR (125.75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 215.3$  (C-2), 86.4, 76.9 (C-5, C-7), 80.7 (C-4), 73.4 (C-6), 64.3 (C-8), 49.4 (C-3), 33.0 (C-1);

gsNOESY: 3- $\text{H}_2 \Leftrightarrow$  5-H, 6-H  $\Leftrightarrow$  8- $\text{H}_a <$  6-H  $\Leftrightarrow$  8- $\text{H}_b$ ;

$M_r$  ( $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_5$ ): 190.08

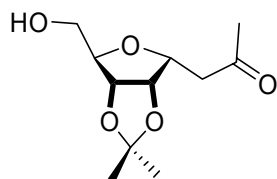
**102:**

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 6.32$  (d, 1H, 3-H), 6.05 (dd, 1H, 4-H), 4.60 (d, 1H, 1'-H), 3.86-3.78 (m, 3H, 2'-H, 3'- $\text{H}_2$ ), 2.28 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ );

$J_{3,4} = 3.1$ ,  $J_{4,\text{CH}_3} = 0.7$ ,  $J_{1',2'} = 7.5$  Hz;

$^{13}\text{C}$ -NMR (75.5 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 155.7$  (C-2), 154.3 (C-5), 112.3 (C-3), 109.1 (C-4), 75.7 (C-2'), 70.1 (C-1'), 67.3 (C-3'), 15.6 ( $\text{CH}_3$ );

$M_r$  ( $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_4$ ): 172.07

**5,6-*O*-Isopropyliden-4,7-anhydro-1,3-desoxy-D-*altro*-octulose ( $\alpha$ -103)** **$\alpha$ -102**

Kondensation von D-Ribose (**99**) nach **AAV 1** (1 h).

Dann wird das Reaktionsgemisch i. Vak. getrocknet, in trockenem Aceton (25 mL) gelöst und 7 d in Gegenwart von 4 Å Molekularsieb und saurem Ionenaustauscher (Dowex-H<sup>+</sup>) (0.5 g) bei RT gerührt. Nach Neutralisation mit NaHCO<sub>3</sub> und Filtration wird das Lösungsmittel evaporiert und der resultierende Rückstand chromatographisch (EtOAc/MeOH/H<sub>2</sub>O = 17:3:1) gereinigt.

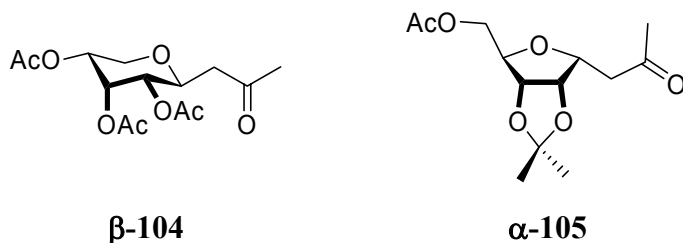
Ansatz: 150 mg (1.0 mmol) D-Ribose (**99**)  
 120 mg  $\equiv$  124  $\mu$ L (1.2 mmol) Acetylaceton  
 101 mg (1.2 mmol) Natriumhydrogencarbonat  
 5 mL Wasser

Ausbeute: 75 mg (33%)  **$\alpha$ -103** als farbloser Sirup  
 ( $R_f$  = 0.82)  
 55 mg (29%)  **$\beta$ -100** als farbloser Sirup  
 ( $R_f$  = 0.42)

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 4.73 (dd, 1H, 6-H), 4.61 (dd, 1H, 5-H), 4.38-4.35 (m, 1H, 4-H), 4.08-4.05 (m, 1H, 7-H), 3.73-3.64 (m, 2H, 8-H<sub>2</sub>), 2.94-2.88 (m, 2H, 3-H<sub>2</sub>), 2.25 (s, 3H, 1-H), 1.57, 1.38 (2 s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>);  
 $J_{4,5}$  = 4.2,  $J_{5,6}$  = 6.6,  $J_{6,7}$  = 4.0 Hz;

<sup>13</sup>C-NMR (125.75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 214.6 (C-2), 117.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 87.1 (C-7), 86.7 (C-5), 84.0 (C-6), 82.8 (C-4), 64.3 (C-8), 49.3 (C-3), 32.6 (C-1), 29.0, 27.2 (2 C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>);

$M_r$  (C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>): 230.12

**5,6,7-Tri-*O*-acetyl-4,8-anhydro-1,3-desoxy-D-*allo*-octulose ( $\beta$ -104)****8-*O*-Acetyl-5,6-*O*-isopropyliden-4,7-anhydro-1,3-desoxy-D-*altro*-octulose ( $\alpha$ -105)**

Kondensation von D-Ribose (**99**) nach **AAV 1** (1 h) mit anschließender Reaktionsführung analog zur Präparation von  $\alpha$ -103, nur vor der Chromatographie wird nach **AAV 2** peracetyliert.

Ansatz: 150 mg (1.0 mmol) D-Ribose (**99**)  
 120 mg  $\equiv$  124  $\mu$ L (1.2 mmol) Acetylaceton  
 101 mg (1.2 mmol) Natriumhydrogencarbonat in 5 mL Wasser

Ausbeute: 73 mg (27%)  $\alpha$ -105 als farbloser Sirup  
 ( $R_f = 0.43$ )  
 141 mg (45%)  $\beta$ -104 als farbloser Sirup  
 ( $R_f = 0.30$ )

 **$\beta$ -104:**

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 5.60$  (dd, 1H, 6-H), 4.93 (ddd, 1H, 7-H), 4.67 (dd, 1H, 5-H), 4.14 (ddd, 1H, 4-H), 3.78 (dd, 1H, 8- $\text{H}_a$ ), 3.63 (dd, 1H, 8- $\text{H}_b$ ), 2.56 (dd, 1H, 3- $\text{H}_a$ ), 2.44 (dd, 1H, 3- $\text{H}_b$ ), 2.15 (s, 3H, 1-H), 2.13, 2.05, 1.97 (3 s, 9 H, 3  $\text{COCH}_3$ );

$J_{3a,3b} = 16.1$ ,  $J_{3a,4} = 9.1$ ,  $J_{3b,4} = 3.0$ ,  $J_{4,5} = 10.1$ ,  $J_{5,6} = 2.8$ ,  $J_{6,7} = 2.7$ ,  $J_{7,8a} = 5.4$ ,  $J_{7,8b} = J_{8a,8b} = 10.8$  Hz;

$^{13}\text{C-NMR}$  (125.75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 207.7$  (C-2), 172.5, 172.0, 171.4 (3  $\text{COCH}_3$ ), 72.2 (C-4), 71.9 (C-5), 69.6 (C-6), 68.7 (C-7), 65.4 (C-8), 47.3 (C-3), 32.7 (C-1), 22.7, 22.6, 22.5 (3  $\text{COCH}_3$ );

gsNOESY: 3- $\text{H}_2 \Leftrightarrow$  5-H, 6-H  $\neq$  8- $\text{H}_2$ ;

$M_r$  ( $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_8$ ): 316.12

**$\alpha$ -105:**

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 4.52 (dd, 1H, 6-H), 4.44 (ddd, 1H, 7-H), 4.27-4.24 (m, 1H, 4-H), 4.21-4.06 (m, 3H, 5-H, 8-H<sub>2</sub>), 2.74-2.68 (m, 2H, 3-H<sub>2</sub>), 2.15 (s, 3H, 1-H), 1.96 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 1.51, 1.30 (2 s, 6H, 2  $\text{CH}_3$ );

$J_{5,6} = 6.8$ ,  $J_{6,7} = 4.0$ ,  $J_{7,8} = 2.0$ , 4.3 Hz;

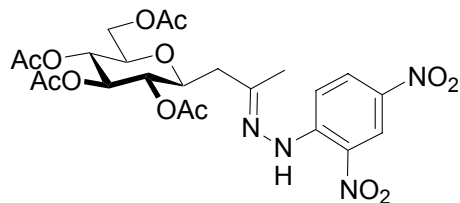
$^{13}\text{C-NMR}$  (125.75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 207.7 (C-2), 171.7 ( $\text{COCH}_3$ ), 116.8 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 86.4 (C-7), 84.1 (C-5), 84.0 (C-6), 82.7 (C-4), 66.2 (C-8), 49.0 (C-3), 32.2 (C-1), 29.4, 27.5 (2  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 22.8 ( $\text{COCH}_3$ );

gsNOESY: 3-H<sub>2</sub>  $\Leftrightarrow$  7-H, 6-H  $\Leftrightarrow$  8-H<sub>2</sub>, 6-H  $\Leftrightarrow$   $\text{C}(\text{CH}_3)_2$  [mit  $\delta_{\text{H}} = 1.30$ ,  $\delta_{\text{C}} = 27.5$ ];

$M_{\text{r}}$  ( $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_6$ ): 272.13



**5',6',7',9'-Tetra-*O*-acetyl-4',8'-anhydro-1',3'-didesoxy-D-glycero-D-gulo-nonulose-2,4-dinitrophenylhydrazon (106)**



**106**

Keton  **$\beta$ -2** (1.0 mmol), 2,4-Dinitrophenylhydrazin (1.0 mmol) und *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat als Katalysator werden in Toluol gelöst und 3 h am Wasserabscheider zum Sieden erhitzt. Nach Filtration und Einengen i. Vak. wird säulenchromatographisch an Kieselgel (EtOAc/MeOH/H<sub>2</sub>O = 17:3:1) gereinigt.

Ansatz: 388 mg (1.0 mmol)  **$\beta$ -2**  
 200 mg (1.0 mmol) 2,4-Dinitrophenylhydrazin  
 30 mg *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat  
 30 mL Toluol

Ausbeute: 381 mg (67%) **106** als oranges Öl  
 ( $R_f$  = 0.40)

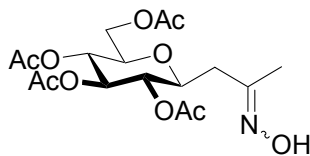
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 10.98 (s, 1H, NH), 9.01 (d, 1H, 3-H), 8.24 (dd, 1H, 5-H), 7.83 (d, 1H, 6-H) 5.17 (dd, 1H, 6'-H), 5.0 (dd, 1H, 7'-H), 4.91 (dd, 1H, 5'-H), 4.15 (dd, 1H, 9'-H<sub>a</sub>), 4.05 (dd, 1H, 9'-H<sub>b</sub>), 3.85 (ddd, 1H, 4'-H), 3.65 (ddd, 1H, 8'-H), 2.64-2.57 (m, 2H, 3'-H<sub>2</sub>), 2.04 (s, 3H, 1-H'), 1.99, 1.96, 1.95, 1.93 (4 s, 12H, 4 COCH<sub>3</sub>);

$J_{3,5} = 2.6$ ,  $J_{4,5} = 9.6$ ,  $J_{3',4'} = 4.0$ , 7.4,  $J_{4',5'} = 8.2$ ,  $J_{5',6'} = 10.4$ ,  $J_{6',7'} = 9.4$ ,  $J_{7',8'} = 9.6$ ,  $J_{8',9a'} = 5.1$ ,  $J_{8',9b'} = 2.5$ ,  $J_{9a',9b'} = 12.2$  Hz;

<sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 170.6, 170.4, 169.5, 169.4 (4 COCH<sub>3</sub>), 154.1 (C-2'), 145.0 (C-1), 138.0 (C-4), 130.1 (C-5), 129.3 (C-2), 123.4 (C-3), 116.5 (C-6), 75.9 (C-8', C-4'), 74.2 (C-6'), 71.4 (C-5'), 68.5 (C-7'), 62.3 (C-9'), 40.5 (C-3'), 20.8, 20.8, 20.7, 20.7 (4 COCH<sub>3</sub>), 16.8 (C-1');

$M_r$  (C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>13</sub>): 568.17

**(*EZ*)-5,6,7,9-Tetra-*O*-acetyl-4,8-anhydro-1,3-didesoxy-D-*glycero*-D-*gulo*-nonuloseoxim**  
**(107)**



**107**

Eine Lösung Ethanol/Wasser (10:1) (50 mL) mit  **$\beta$ -2** (2.0 mmol), NaHCO<sub>3</sub> (2.4 mmol) und NH<sub>2</sub>OH·HCl (2.2 mmol) wird 6 h bei 60°C gerührt. Man verdünnt mit EtOAc und MTBE (jeweils 10 mL), wäscht mit H<sub>2</sub>O (10 mL) und trocknet über Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Nach Evaporieren und Reinigung an Kieselgel (EtOAc/MeOH/H<sub>2</sub>O = 17:3:1) wird ein isomeres Produkt erhalten.

Ansatz: 776 mg (2.0 mmol)  **$\beta$ -2**

153 mg (2.2 mmol) Hydroxylamin-Hydrochlorid

202 mg (2.4 mmol) NaHCO<sub>3</sub> in 50 mL Ethanol/Wasser (10:1)

Ausbeute: 730 mg (91%) **107** (*E/Z* = 1:1) als erstarrte Schmelze (Kristalle: *E/Z* = 3:1)

(Schmp.<sub>MTBE</sub>: 109.1°C; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +8.7 (*c* = 1.0, CHCl<sub>3</sub>); *R*<sub>f</sub> = 0.39)

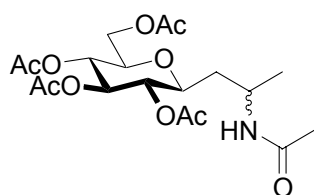
<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 5.10 (dd, 1H, 6-H), 4.98 (dd, 1H, 7-H), 4.84 (dd, 1H, 5-H), 4.15 (dd, 1H, 9-H<sub>a</sub>), 4.03 (dd, 1H, 9-H<sub>b</sub>), 3.65/3.77 (ddd/dt, 1H, 4-H), 3.57 (ddd, 1H, 8-H), 2.36/2.79 (dd, 1H, 3-H<sub>a</sub>), 2.33/2.25 (dd, 1H, 3-H<sub>b</sub>), 1.85/1.86 (s, 3H, 1-H), 2.0, 1.96, 1.95, 1.93/1.97, 1.96, 1.95, 1.93 (4 s, 12H, 4 COCH<sub>3</sub>); *J*<sub>3a,3b</sub> = 14.9/14.0, *J*<sub>3a,4</sub> = 5.6/3.2, *J*<sub>3b,4</sub> = 7.4/9.3, *J*<sub>4,5</sub> = 9.6/9.5, *J*<sub>5,6</sub> = 9.4/9.6, *J*<sub>6,7</sub> = *J*<sub>7,8</sub> = 9.8/9.6, *J*<sub>8,9a</sub> = 5.2/5.5, *J*<sub>8,9b</sub> = 2.4, *J*<sub>9a,9b</sub> = 12.2 Hz;

<sup>13</sup>C-NMR (125.75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 169.7, 169.4, 168.8/168.9, 168.5 (4 COCH<sub>3</sub>), 153.9/154.4 (C-2), 74.7/74.3 (C-4), 74.6 (C-8), 73.3/73.2 (C-6), 70.9/71.3 (C-7), 67.6/67.7 (C-5), 61.3 (C-9), 37.0/30.1 (C-3), 19.7, 19.6, 19.6, 19.5 (4 COCH<sub>3</sub>), 13.4 (C-1);

Elementanalyse: ber. für C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>10</sub> (403.15): C 50.62, H 6.25, N 3.47; gef.: C 50.66, H 6.26, N 3.39;

MS (ESI): *m/z*: 425.9 [M + Na]<sup>+</sup>;

*M*<sub>r</sub> (C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>10</sub>): 403.15

**(2*RS*)-1-(2',3',4',6'-Tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-propan-2-amin (108)****108**

Eine ethanolische Lösung (30 mL) mit dem Oxim **107** (1.0 mmol), Essigsäureanhydrid (30 mmol) und katalytischen Mengen Palladium auf Kohle wird 12 h bei 40°C und 20 bar in einem Autoklav unter H<sub>2</sub>-Atmosphäre gerührt. Nach Filtration und Einengen i. Vak. wird säulenchromatographisch an Kieselgel (EtOAc/MeOH/H<sub>2</sub>O = 17:3:1) aufgereinigt.

Ansatz: 403 mg (1.0 mmol) **107**  
 41 mg Palladium auf Kohle (*w* = 10%)  
 2.83 mL (30 mmol) Ac<sub>2</sub>O  
 30 mL abs. Ethanol

Ausbeute: 730 mg (92%) **108** (*dr* = 5:1) als Feststoff  
 (*R<sub>f</sub>* = 0.64)

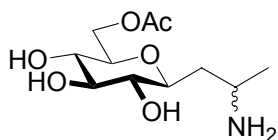
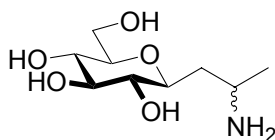
<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 5.72/5.89 (d, 1H, NH), 5.14/5.17 (dd, 1H, 3'-H), 5.03/5.02 (dd, 1H, 4'-H), 4.84/4.85 (dd, 1H, 2'-H), 4.21/4.25 (dd, 1H, 6'-H<sub>a</sub>), 4.14-4.06/4.32-4.24 (m, 1H, 2-H), 4.12/4.13 (dd, 1H, 6'-H<sub>b</sub>), 3.61/3.66 (ddd, 1H, 5'-H), 3.50 (ddd, 1H, 1'-H), 2.09, 2.05/2.04, 2.02/2.03, 1.99, (4 s, 12H, 4 COCH<sub>3</sub>), 1.96, (s, 3H, NHCOCH<sub>3</sub>), 1.64-1.56 (m, 1H, 1-H), 1.17/1.18 (d, 3H, 3-H);

$J_{2,3} = 6.5$ ,  $J_{2,\text{NH}} = 7.4$ ,  $J_{1,1'} = 3.0$ , 8.3,  $J_{1',2'} = 10.0$ ,  $J_{2',3'} = 9.6$ ,  $J_{3',4'} = 9.4$ ,  $J_{4',5'} = 9.8$ ,  $J_{5',6a'} = 2.4$ ,  $J_{5',6b'} = 3.3$ ,  $J_{6a',6b'} = 12.3$  Hz;

<sup>13</sup>C-NMR (125.75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 170.7, 170.3, 169.8, 169.5, 169.4 (NHCOCH<sub>3</sub>, 4 COCH<sub>3</sub>), 76.6/76.1 (C-1'), 75.8/75.4 (C-5'), 74.3 (C-3'), 71.9/72.0 (C-2'), 68.5/68.7 (C-4'), 62.1/62.2 (C-6'), 44.1/42.3 (C-2), 37.5/37.4 (C-1), 23.5/23.4 (NHCOCH<sub>3</sub>), 21.3 (C-3), 20.8, 20.7, 20.7, 20.6 (4 COCH<sub>3</sub>);

MS (ESI): *m/z*: 454.4 [M + Na]<sup>+</sup>;

*M<sub>r</sub>* (C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>10</sub>): 431.18

**(2*RS*)-1-(6'-*O*-Acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-propan-2-amin (109)****(2*RS*)-1- $\beta$ -D-Glucopyranosyl-propan-2-amin (110)****109****110**

Hydrierung (80°C, 80 bar) analog zur Synthese von **108**, allerdings ohne Zusatz von Essigsäureanhydrid, und anschließender säulenchromatographischer Separation an Kieselgel (EtOAc/MeOH/H<sub>2</sub>O = 17:3:1) nach 61% Umsatz.

Ansatz: 806 mg (2.0 mmol) **107**  
 81 mg Palladium auf Kohle (*w* = 10%)  
 50 mL abs. Ethanol

Ausbeute: 124 mg (24%) **109** (*R/S* = 1:1) als farbloser Sirup  
 (*R<sub>f</sub>* = 0.21)  
 71 mg (16%) **110** (*R/S* = 1:1) als Sirup  
 (*R<sub>f</sub>* = 0.10)

**109:**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 4.14/4.05 (2 ddd, 2H, 2-H), 3.97/3.95 (2 dd, 2H, 6'-H<sub>a</sub>), 3.78/3.76 (2 dd, 2H, 6'-H<sub>b</sub>), 3.46-3.40 (m, 2H, 3'-H), 3.38-3.28 (m, 5H, 1'-, 4'-, 5'-H), 3.27 (ddd, 1H, 1'-H), 3.18/3.16 (2 dd, 2H, 2'-H), 1.98/1.97 (2 s, 6H, 2 COCH<sub>3</sub>), 1.97-1.90 (m, 2H, 1-H<sub>2a</sub>), 1.65-1.55 (m, 2H, 1-H<sub>2b</sub>), 1.16/1.15 (2 d, 6H, 3-H);  
 $J_{2,3} = 2.7$ ,  $J_{1,1'} = 2.3$ , 9.2,  $J_{1',2'} = 9.4$ ,  $J_{2',3'} = 9.6$ ,  $J_{5',6a'} = 2.2$ ,  $J_{5',6b'} = 5.6$ ,  $J_{6a',6b'} = 12.3$  Hz;

<sup>13</sup>C-NMR (125.75 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 173.6/173.3 (COCH<sub>3</sub>), 80.0/80.0 (C-5'), 78.0 (C-3'), 77.9/77.7 (C-1'), 74.1/73.9 (C-2'), 70.5/70.4 (C-4'), 61.5 (C-6'), 43.8/42.6 (C-2), 38.0/37.9 (C-1), 22.6/22.5 (COCH<sub>3</sub>), 20.7/19.7 (C-3);

MS (ESI): *m/z*: 286.1 [M + Na]<sup>+</sup>;

*M<sub>r</sub>* (C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>6</sub>): 263.14

**110:**

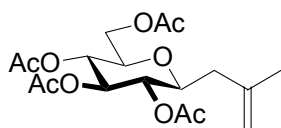
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  = 4.17-4.10/4.10-4.02 (2 m, 2H, 2-H), 3.88/3.86 (2 dd, 2H, 6'-H<sub>a</sub>), 3.74-3.65 (m, 2H, 6'-H<sub>b</sub>), 3.48-3.41 (m, 2H, 3'-H), 3.40-3.15 (m, 8H, 1'-, 2'-, 4'-, 5'-H), 2.00-1.90 (m, 2H, 1-H<sub>2a</sub>), 1.66-1.56 (m, 2H, 1-H<sub>2b</sub>), 1.16/1.15 (2 d, 6H, 3-H);

$$J_{2,3} = 2.1, J_{5',6a'} = 2.2, J_{6a',6b'} = 11.9 \text{ Hz};$$

$^{13}\text{C-NMR}$  (125.75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  = 82.3/82.2 (C-5'), 80.2/80.0 (C-3'), 76.4/76.3 (C-1'), 75.7/75.4 (C-2'), 72.7 (C-4'), 63.8 (C-6'), 46.1/44.9 (C-2), 40.3/40.2 (C-1), 22.1 (C-3);

$M_r$  ( $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{NO}_5$ ): 221.13

### 3-(2',3',4',5'-Tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-2-methyl-1-propen (114)



**114**

Keton  **$\beta$ -2** (2.0 mmol) wird in abs. Methanol (10 mL) gelöst, mit Malonsäuredinitril (2.0 mmol) und 0.2 mL Piperidin versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Man engt i. Vak. ein und peracetyliert nach **AAV 2** (trocknet aber über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Ein mit Anisaldehyd-Reagenz sehr markant blau gefärbter Fleck kann säulenchromatographisch isoliert werden.

Ansatz: 777 mg (2.0 mmol)  **$\beta$ -2**  
 140 mg (2.0 mmol) Malonsäuredinitril  
 0.2 mL Piperidin  
 30 mL abs. MeOH

Ausbeute: 45 mg (6%) **114** als leicht bräunlicher Sirup  
 ( $R_f$  = 0.40 in CHCl<sub>3</sub>/MeOH = 20:1)

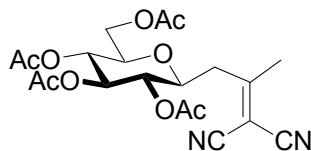
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 5.11 (dd, 1H, 3'-H), 4.98 (dd, 1H, 2'-H), 4.84 (dd, 1H, 4'-H), 4.73, 4.65 (2 m, 2H, H<sub>3</sub>CC=CH<sub>2</sub>), 4.16 (dd, 1H, 6'-H<sub>a</sub>), 4.01 (dd, 1H, 6'-H<sub>b</sub>), 3.56 (m, 2H, 1'-, 5'-H), 2.21 (m, 2H, 3-H<sub>2</sub>), 2.0, 1.96, 1.95, 1.93 (4 s, 12H, 4 COCH<sub>3</sub>), 1.69 (s, 3H, CH<sub>3</sub>);  
 $J_{1',2'} = 9.7$ ,  $J_{2',3'} = 9.5$ ,  $J_{3',4'} = 9.7$ ,  $J_{4',5'} = 9.6$ ,  $J_{5',6a'} = 5.4$ ,  $J_{5,6b'} = 2.4$ ,  $J_{6a',6b'} = 12.2$  Hz;

<sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 170.8, 170.6, 169.7, 169.6 (4 COCH<sub>3</sub>), 141.4 (H<sub>3</sub>CC=CH<sub>2</sub>), 112.9 (H<sub>3</sub>CC=CH<sub>2</sub>), 76.7, 75.7 (C-1', C-5'), 74.5 (C-3'), 72.2 (C-2'), 68.8 (C-4'), 62.5 (C-6'), 38.8 (C-3), 23.0 (CH<sub>3</sub>), 20.8, 20.7 (4 COCH<sub>3</sub>);

MS (FD):  $m/z$ : 386 [M]<sup>+</sup>;

$M_r$  (C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>O<sub>9</sub>): 386.16

**5',6',7',9'-Tetra-*O*-acetyl-4',8'-anhydro-1',3'-didesoxy-D-*glycero*-D-*gulo*-nonulosylden-malonsäuredinitril (**115**)**



**115**

Keton **β-2** (0.5 mmol) wird in abs. Dichlormethan (15 mL) gelöst, mit Malonsäuredinitril (0.55 mmol) und basischem Aluminiumoxid versetzt und 6 h bei RT gerührt. Nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittels wird durch Chromatographie aufgereinigt.

Ansatz: 194 mg (0.50 mmol) **β-2**  
 39 mg (0.55 mmol) Malonsäuredinitril  
 900 mg basisches Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (Typ T)  
 15 mL abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

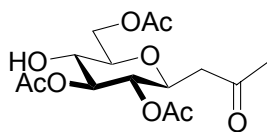
Ausbeute: 184 mg (84%) **115** als farbloser Sirup  
 (*R<sub>f</sub>* = 0.47 in Cy/EtOAc = 1:1)

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.14 (dd, 1H, 6'-H), 4.98 (dd, 1H, 7'-H), 4.84 (dd, 1H, 5'-H), 4.10 (dd, 1H, 9'-H<sub>a</sub>), 4.07 (dd, 1H, 9'-H<sub>b</sub>), 3.62 (ddd, 1H, 8'-H), 3.60 (ddd, 1H, 4'-H), 2.75 (dd, 1H, 3'-H<sub>2a</sub>), 2.64 (dd, 1H, 3'-H<sub>2b</sub>), 2.29 (s, 3H, 1-H'), 2.01, 2.0, 1.97, 1.94 (4 s, 12H, 4 COCH<sub>3</sub>);  
 $J_{3a',3b'} = 13.8$ ,  $J_{3a',4'} = 0.4$ ,  $J_{3b',4'} = 9.5$ ,  $J_{4',5'} = 9.4$ ,  $J_{5',6'} = 9.7$ ,  $J_{6',7'} = 9.4$ ,  $J_{7',8'} = 9.6$ ,  $J_{8',9a'} = 4.4$ ,  $J_{8',9b'} = 2.6$ ,  $J_{9a',9b'} = 12.2$  Hz;

<sup>13</sup>C-NMR (125.75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 176.8 (C-2'), 169.4, 169.1, 168.8, 168.4 (4 COCH<sub>3</sub>), 110.5, 110.3 (2 CN), 87.1 (C(CN)<sub>2</sub>), 75.3, 74.9 (C-8', C-4'), 73.6 (C-6'), 70.5 (C-5'), 67.2 (C-7'), 61.0 (C-9'), 38.4 (C-3'), 22.9 (C-1'), 19.7, 19.6, 19.5, 19.5 (4 COCH<sub>3</sub>);

MS (ESI): *m/z*: 459.2 [M + Na]<sup>+</sup>, 435.0 [M - H]<sup>-</sup>;

*M<sub>r</sub>* (C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>): 436.15

**5,6,9-Tri-*O*-acetyl-4,8-anhydro-1,3-dideoxy-D-glycero-D-gulo-nonulose (116)****116**

Keton  **$\beta$ -2** (2.0 mmol) wird in abs. Chloroform (25 mL) gelöst und mit Malonsäure-dimethylester (10.0 mmol) und Pyridin versetzt, wird 4 d am indirektem Wasserabscheider zum Sieden erhitzt. Es wird mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (10 mL) gewaschen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und an Kieselgel nach Entfernen des Lösungsmittel chromatographiert (35% Umsatz).

Ansatz: 194 mg (2.0 mmol)  **$\beta$ -2**  
 1.15 mL (10.0 mmol) Malonsäure-dimethylester  
 0.5 mL Pyridin  
 25 mL abs. CHCl<sub>3</sub>

Ausbeute: 120 mg (17%) **116** als farbloser Sirup  
 ( $R_f = 0.28$  in Cy/EtOAc = 1:1)

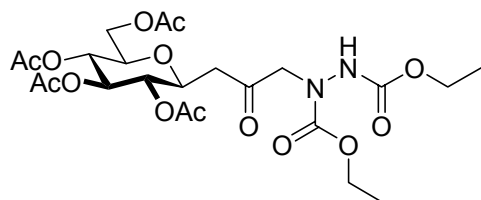
<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 5.09-5.05 (m, 1H, 6-H), 4.81 (dd, 1H, 5-H), 4.35 (dd, 1H, 9-H<sub>a</sub>), 4.30 (dd, 1H, 9-H<sub>b</sub>), 3.96 (ddd, 1H, 4-H), 3.57-3.53 (m, 2H, 7-, 8-H), 3.45-3.35 (br 1H, 7-OH), 2.68 (dd, 1H, 3-H<sub>a</sub>), 2.47 (dd, 1H, 3-H<sub>b</sub>), 2.17 (s, 3H, 1-H), 2.08, 2.07, 2.03 (3 s, 9H, 3 COCH<sub>3</sub>);  
 $J_{3a,3b} = 16.3$ ,  $J_{3a,4} = 8.8$ ,  $J_{3b,4} = 3.2$ ,  $J_{4,5} = J_{5,6} = J_{6,7} = 9.7$ ,  $J_{8,9a} = 4.3$ ,  $J_{8,9b} = 1.0$ ,  $J_{9a,9b} = 12.0$  Hz;

<sup>13</sup>C-NMR (125.75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 204.4 (C-2), 170.4, 170.3, 169.1 (3 COCH<sub>3</sub>), 77.0 (C-8), 75.8 (C-6), 72.8 (C-4), 70.7 (C-5), 68.2 (C-7), 59.4 (C-9), 44.5 (C-3), 29.9 (C-1), 20.0, 19.8, 19.7 (3 COCH<sub>3</sub>);

$M_r$  (C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>9</sub>): 346.13



**5,6,7,9-Tetra-*O*-acetyl-1-*N*-(*N,N'*-diethylhydrazinyl)-4,8-anhydro-1,3-didesoxy-D-glycero-D-gulo-nonulose (117)**



**x97**

Das Edukt  **$\beta$ -2** (1.0 mmol) in Acetonitril (25 mL) gelöst wird unter Ar-Atmosphäre mit Azodicarbonsäurediethylester (1.1 mmol) und katalytischen Mengen L-Prolin (10 mol%) versetzt und bei RT über 5 d zu Reaktion gebracht (52% Umsatz). Nach Evaporation wird das Gemisch durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Cy/EtOAc = 1:1) aufgetrennt.

Ansatz: 388 mg (1.0 mmol)  **$\beta$ -2**  
 134 mg (1.1 mmol) Azodicarbonsäurediethylester  
 12 mg (0.1 mmol) L-Prolin  
 25 mL abs. Acetonitril

Ausbeute: 97 mg (17%) **117** als farbloser Sirup  
 ( $R_f = 0.22$ )

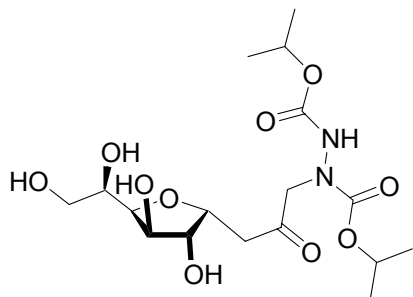
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.92$  (s (br), 1H, NH), 5.03 (dd, 1H, 6-H), 4.97 (dd, 1H, 7-H), 4.83 (dd, 1H, 5-H), 4.33 (s (br), 2H, 1- $\text{H}_2$ ), 4.15 (dd, 1H, 9- $\text{H}_{2a}$ ), 4.13 (q, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.12 (q, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.97 (d (br), 1H, 9- $\text{H}_{2b}$ ), 3.91 (ddd, 1H, 4-H), 3.62 (ddd, 1H, 8-H), 2.64 (dd, 1H, 3- $\text{H}_{2a}$ ), 2.44 (dd (br), 1H, 3- $\text{H}_{2b}$ ), 2.0, 1.97, 1.96, 1.94 (4 s, 12H, 4  $\text{COCH}_3$ ), 1.19, 1.18 (2 t, 6H, 2  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );  
 $J_{3a,3b} = 16.2$ ,  $J_{3a,4} = 8.9$ ,  $J_{3b,4} = 3.0$ ,  $J_{4,5} = 9.5$ ,  $J_{5,6} = 9.3$ ,  $J_{6,7} = 9.5$ ,  $J_{7,8} = 9.8$ ,  
 $J_{8,9a} = 8.5$ ,  $J_{8,9b} = 2.1$ ,  $J_{9a,9b} = 11.3$ ,  $J_{\text{OCH}_2\text{CH}_3, \text{OCH}_2\text{CH}_3} = 7.0, 7.1$  Hz;

$^{13}\text{C-NMR}$  (125.75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 203.1$  (C-2), 169.3, 169.2, 168.8, 168.5 (4  $\text{COCH}_3$ ), 74.8 (C-8), 72.9 (C-6), 72.8 (C-4), 70.5 (C-5), 67.3 (C-7), 62.1, 62.0 (2  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 60.9 (C-9), 58.7 (C-1), 40.7 (C-3), 20.0, 19.6, 19.6, 19.5 (4  $\text{COCH}_3$ ), 13.4, 13.2 (2  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );

MS (ESI):  $m/z$ : 485.2  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ;

$M_r$  ( $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_{14}$ ): 562.20

**1-*N*-(*N,N'*-Diisopropylhydrazinyl)-4,7-anhydro-1,3-dideoxy-D-glycero-D-gulo-nonulose (118)**



**118**

Das Rohprodukt  $\alpha/\beta$ -34 (2.0 mmol) nach der Kondensation von D-Glucose nach AAV 1 (6 h) mit Acetylaceton wird direkt als Sirup mit Azodicarbonsäurediisopropylester (DIPAD) (2.0 mmol) und katalytischen Mengen L-Prolin (10 mol%) versetzt und bei RT über 4 d unter  $N_2$ -Schutzgas-atmosphäre zu Reaktion gebracht (57% Umsatz). Nach zweimaliger Chromatographie an Kieselgel ist neben  $\alpha/\beta$ -35 (132 mg) etc. ein Aminierungsprodukt isolierbar.

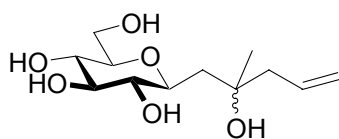
Ansatz: 440 mg (2.0 mmol)  $\alpha/\beta$ -34  
 430 mg (2.0 mmol) DIPAD ( $w = 94\%$ ) und 23 mg (0.2 mmol) L-Prolin  
 Ausbeute: 41 mg (5%) **118** als farbloser Sirup  
 ( $R_f = 0.67$  in EtOAc/MeOH/H<sub>2</sub>O = 17:3:1)

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 4.89$  (ddd, 1H, 8-H), 4.85, 4.84 (2 s<sub>p</sub>, 2H, 2 CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4.55-4.33 (m, 2H, 1-H<sub>2</sub>), 4.48 (dd, 1H, 9-H<sub>a</sub>), 4.43 (dd, 1H, 9-H<sub>b</sub>), 4.21 (dd, 1H, 7-H), 4.09 (dd, 1H, 6-H), 3.98 (ddd, 1H, 4-H), 3.81 (dd, 1H, 5-H), 2.92 (dd, 1H, 3-H<sub>a</sub>), 2.81 (dd, 1H, 3-H<sub>b</sub>), 1.21, 1.20 (2 d, 12H, 2 CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>);  
 $J_{3a,3b} = 17.4$ ,  $J_{3a,4} = 5.8$ ,  $J_{3b,4} = 6.9$ ,  $J_{4,5} = 4.0$ ,  $J_{5,6} = 1.8$ ,  $J_{6,7} = 4.9$ ,  $J_{7,8} = 4.3$ ,  
 $J_{8,9a} = 6.7$ ,  $J_{8,9b} = 8.6$ ,  $J_{9a,9b} = 8.8$ ,  $J_{\text{CH(CH}_3)_2, \text{CH(CH}_3)_2} = 6.2$  Hz;

$^{13}\text{C-NMR}$  (125.75 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 208.0$  (C-2), 157.1 (NCOOCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 154.5 (HNCOOCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 81.0 (C-5), 80.4 (C-4), 78.8 (C-7), 76.8 (C-6), 74.4 (C-8), 70.3 (NCOOCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 69.1 (HNCOOCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 66.1 (C-1), 65.6 (C-9), 45.7 (C-3), 20.9, 20.9, 20.9, 20.7 (2 CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>);

MS (ESI):  $m/z$ : 462.3 [ $M_{\text{NH=ND}} + K$ ]<sup>+</sup>, 421.1 [ $M - H$ ]<sup>-</sup>;

$M_r$  (C<sub>17</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>): 422.19

**(4*RS*)-4-Hydroxy-4-methyl-5-( $\beta$ -D-glucopyranosyl)-1-penten (120)****120**

Indium-vermittelte Allylierung von  **$\beta$ -34** mit Allylbromid nach **AAV 7** (51% Umsatz). (Die Zink-vermittelte Allylierung (**AAV 8**) lässt keine Isolation eines Produktes zu.)

Ansatz: 1.1 g (5.0 mmol)  **$\beta$ -34**  
 2.42 g  $\equiv$  1.69 mL (20.0 mmol) Allylbromid  
 1.15 g (10.0 mmol) Indium  
 25 mL Ethanol/0.1 M HCl<sub>(aq)</sub> (10:1)

Ausbeute: 170 mg (13%) **120** (*dr* = 7:5) als farbloser Sirup  
 (*R<sub>f</sub>* = 0.38 in EtOAc/MeOH/H<sub>2</sub>O = 17:3:1)

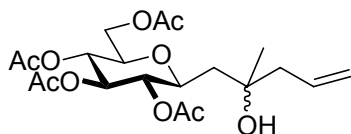
<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 5.95-5.85 (m, 1H, 2-H), 5.17-5.13 (m, 2H, 1-H<sub>2</sub>), 3.87/3.81 (dd, 1H, 6'-H<sub>a</sub>), 3.73-3.64 (m, 3H, 5'-H, 6'-H<sub>b</sub>), 3.54 (ddd, 1H, 1'-H), 3.46 (dd, 1H, 3'-H), 3.36 (dd, 1H, 4'-H), 3.17/3.16 (dd, 1H, 2'-H), 2.36-2.30 (m, 2H, 3-H<sub>2</sub>), 2.02/2.01 (dd, 1H, 5-H<sub>a</sub>), 1.66/1.65 (dd, 1H, 5-H<sub>b</sub>), 1.25/1.23 (s, 3H, CH<sub>3</sub>);

$J_{5a,5b} = 15.1$ ,  $J_{5a,1'} = 1.9$ ,  $J_{5b,1'} = 4.1$ ,  $J_{1',2'} = 9.3$ ,  $J_{2',3'} = 9.2$ ,  $J_{3',4'} = 8.9$ ,  $J_{4',5'} = 8.7$ ,  
 $J_{5',6a'} = 2.3/2.1$ ,  $J_{6a',6b'} = 12.3/12.1$  Hz;

<sup>13</sup>C-NMR (125.75 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 137.2/137.0 (C-2), 121.5/121.4 (C-1), 80.3 (C-3'), 79.5/79.4 (C-1'), 76.5 (C-2'), 75.7 (C-4), 73.3 (C-5'), 72.9 (C-4'), 64.0 (C-6'), 48.8/49.2 (C-3), 44.7/44.6 (C-5), 28.9 (CH<sub>3</sub>);

*M<sub>r</sub>* (C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>): 262.14

**(4*RS*)-4-Hydroxy-4-methyl-5-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-1-penten**  
**(121)**



**121**

Indium-vermittelte Allylierung von  **$\beta$ -2** mit Allylbromid nach **AAV 7** (24 h, 83% Umsatz)  
 [Zink-vermittelte Allylierung im Zweiphasen-Gemisch nach **AAV 8** (48 h, 59% Umsatz)].

Ansatz: 1.55 g (4.0 mmol)  **$\beta$ -2**

2.90 g  $\equiv$  2.03 mL (24.0 mmol) Allylbromid

918 mg (8.0 mmol) Indium mit 50 mL Ethanol/0.1 M HCl<sub>(aq)</sub> (10:1)

[1.35 mL (16.0 mmol) Allylbromid, 1.05 g (16.0 mmol) Zink]

[60 mL THF/ges. NH<sub>4</sub>Cl<sub>(aq)</sub>-Lösung (1:1)]

Ausbeute: 929 mg (54%) **121** (*dr* = 2:1) als kristallisierende Schmelze

[600 mg (35%) **121** (*dr* = 3:2) als Feststoff] (*R<sub>f</sub>* = 0.18 in Toluol/EtOAc = 3:1)

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 5.83-5.70 (m, 1H, 2-H), 5.12 (dd, 1H, 3'-H), 5.08-5.01 (m, 2H, 1-H<sub>2</sub>), 4.92 (dd, 1H, 4'-H), 4.79 (dd, 1H, 2'-H), 4.11 (dd, 1H, 6'-H<sub>a</sub>), 4.04 (dd, 1H, 6'-H<sub>b</sub>), 3.73/3.71 (ddd, 1H, 1'-H), 3.64 (ddd, 1H, 5'-H), 2.47-2.31 (br, 1H, 4-OH), 2.28-2.22, 2.22-2.15 (2 m, 2H, 3-H<sub>2</sub>), 2.0, 1.97, 1.96, 1.93 (4 s, 12H, 4 COCH<sub>3</sub>), 1.62/1.65 (dd, 1H, 5-H<sub>a</sub>), 1.56/1.50 (dd, 1H, 5-H<sub>b</sub>), 1.13/1.14 (s, 3H, CH<sub>3</sub>);

$J_{5a,5b} = 14.8$ ,  $J_{5a,1'} = 9.9$ ,  $J_{5b,1'} = 2.2$ ,  $J_{1',2'} = 9.8$ ,  $J_{2',3'} = 9.5$ ,  $J_{3',4'} = 9.4$ ,  $J_{4',5'} = 9.7$ ,  
 $J_{5',6a'} = 2.6$ ,  $J_{5',6b'} = 5.9$ ,  $J_{6a',6b'} = 12.1$  Hz;

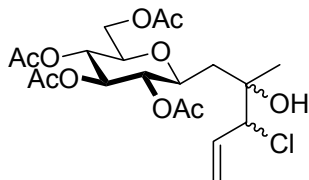
<sup>13</sup>C-NMR (125.75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 169.6, 169.3, 168.6, 168.5 (4 COCH<sub>3</sub>), 133.0 (C-2), 117.5/117.3 (C-1), 75.8 (C-5'), 74.7 (C-1'), 73.1 (C-3'), 71.0 (C-2'), 70.4 (C-4), 67.9 (C-4'), 61.6 (C-6'), 45.4/46.4 (C-3), 40.4/40.3 (C-5), 26.8/25.7 (CH<sub>3</sub>), 19.7, 19.6 (4 COCH<sub>3</sub>);

Elementanalyse: ber. für C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>O<sub>10</sub> (430.45): C 55.81, H 7.02; gef.: C 55.24, H 7.00;

MS (ESI): *m/z* = 453.2 [M + Na]<sup>+</sup>;

*M<sub>r</sub>* (C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>O<sub>10</sub>): 430.18

**(2*RS*,3*RS*)-3-Chlor-2-methyl-1-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-2-pentanol**  
**(122)**



**122**

Zink-vermittelte Allylierung von  **$\beta$ -2** mit 1,3-Dichlorpropen nach **AAV 8** (72 h, 51% Umsatz).

Ansatz: 1.55 g (4.0 mmol)  **$\beta$ -2**  
 880 mg  $\equiv$  741  $\mu$ L (8.0 mmol) (*EZ*)-1,3-Dichlorpropen  
 523 mg (8.0 mmol) Zink  
 60 mL THF/ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$ -Lösung (1:1)  
 Ausbeute: 142 mg (8%) **122** ( $d_{\text{r}(3\text{-H})} = 7.14:3.07:2.01:1 \approx 6:3:2:1$ ) als farbloser Sirup  
 ( $R_{\text{f}} = 0.40$  in Cy/EtOAc = 1:1)

Hauptkomponente:

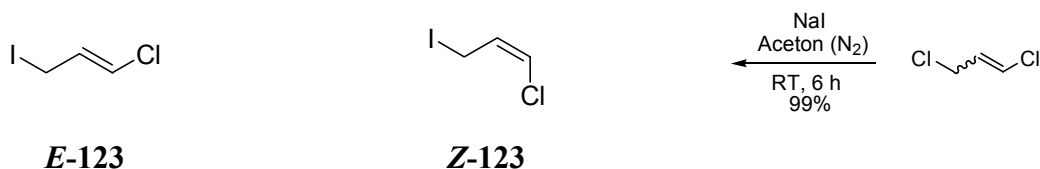
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 5.91$  (ddd, 1H, 4-H), 5.28 (dd, 1H, 5- $\text{H}_a$ ), 5.21 (dd, 1H, 5- $\text{H}_b$ ), 5.12 (dd, 1H, 3'-H), 4.93 (dd, 1H, 4'-H), 4.79 (dd, 1H, 2'-H), 4.30 (d, 1H, 3-H), 4.08 (dd, 1H, 6'- $\text{H}_a$ ), 4.05 (dd, 1H, 6'- $\text{H}_b$ ), 3.76 (ddd, 1H, 1'-H), 3.60 (ddd, 1H, 5'-H), 2.02, 1.98, 1.97, 1.94 (4 s, 12H, 4  $\text{COCH}_3$ ), 1.71-1.68 (m, 2H, 1- $\text{H}_2$ ), 1.22 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ );

$J_{3,4} = 9.0$ ,  $J_{4,5a} = 17.0$ ,  $J_{4,5b} = 9.6$ ,  $J_{5a,5b} = 0.9$ ,  $J_{1',2'} = 9.8$ ,  $J_{2',3'} = 9.5$ ,  $J_{3',4'} = 9.4$ ,  $J_{4',5'} = 9.7$ ,  $J_{5',6a'} = 2.2$ ,  $J_{5',6b'} = 4.6$ ,  $J_{6a',6b'} = 12.1$  Hz;

$^{13}\text{C-NMR}$  (125.75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 169.6$ , 169.3, 168.7, 168.5 (4  $\text{COCH}_3$ ), 133.5 (C-4), 118.4 (C-5), 75.8 (C-5'), 74.6 (C-1'), 73.8 (C-3'), 72.1 (C-1), 71.5 (C-3), 70.9 (C-2'), 67.8 (C-4'), 61.6 (C-6'), 38.9 (C-1), 22.8 ( $\text{CH}_3$ ), 19.7, 19.7, 19.6, 19.6 (4  $\text{COCH}_3$ );

MS (ESI):  $m/z = 487.2/489.2$  (3:1)  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ;

$M_{\text{r}}$  ( $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{ClO}_{10}$ ): 464.14

**(E)-1-Iod-3-chlorprop-2-en (*E*-123)****(Z)-1-Iod-3-chlorprop-2-en (*Z*-123)**

Nucleophile Substitution von 1,3-Dichlorpropen mit Natriumiodid in Aceton.<sup>[215]</sup>

Ansatz: 10.19 mL (110 mmol) (*EZ*)-1,3-Dichlorpropen ( $w = 90\%$ )

15.0 g (100 mmol) NaI

100 mL trockenes Aceton

Ausbeute: 19.77 g (98%) **123** (*E/Z* = 1:2) als leicht gelbliche Flüssigkeit

***E*-123.**<sup>[298]</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 6.23$  (dd, 1H, 3-H), 6.11 (dd, 1H, 2-H), 3.80 (dd, 1H, 1-H<sub>2</sub>);

$J_{1,2} = 8.5$ ,  $J_{1,3} = 0.7$ ,  $J_{2,3} = 13.2$  Hz;

<sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 131.2$  (C-2), 12.5 (C-3), 0.4 (C-1);

$M_r$  (C<sub>3</sub>H<sub>4</sub>ClI): 201.9

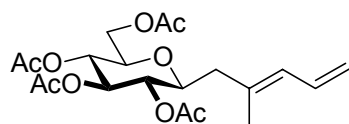
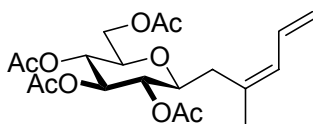
***Z*-123.**<sup>[299]</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 6.06$  (dd, 1H, 2-H), 6.04 (dd, 1H, 3-H), 3.92 (dd, 1H, 1-H<sub>2</sub>);

$J_{1,2} = 7.7$ ,  $J_{1,3} = 0.2$ ,  $J_{2,3} = 9.3$  Hz;

<sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 129.3$  (C-2), 123.1 (C-3), -3.6 (C-1);

$M_r$  (C<sub>3</sub>H<sub>4</sub>ClI): 201.9

**(E)-4-Methyl-5-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-penta-1,3-dien (*E*-124)****(Z)-4-Methyl-5-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-penta-1,3-dien (*Z*-124)*****E*-124*****Z*-124**

Zink-vermittelte Allylierung von  $\beta$ -2 mit 1-Iod-3-chlorpropen in Analogie zu AAV 8 mit Eliminierung zum Dien<sup>[204]</sup> und erneuter Peracetylierung nach AAV 2.

Ansatz: 1.16 g (3.0 mmol)  $\beta$ -2  
 1.21 g (6.0 mmol) (*EZ*)-1-Iod-3-chlorpropen (**123**)  
 237 mg (6.0 mmol) Zink  
 3 mL HBr<sub>(aq)</sub>-Lösung (*w* = 48%)  
 30 mL H<sub>2</sub>O

Ausbeute: 23 mg (2%) **124** (*E/Z* = 5:2) als farbloser Sirup  
 (*R*<sub>f</sub> = 0.65 in Cy/EtOAc = 1:1)

***E*-124:**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.55 (ddd, 1H, 2-H), 5.83 (dd, 1H, 3-H), 5.17 (dd, 1H, 3'-H), 5.13 (dd, 1H, 1-H<sub>a</sub>), 5.04 (dd, 1H, 1-H<sub>b</sub>), 5.03 (dd, 1H, 4'-H), 4.89 (dd, 1H, 2'-H), 4.21 (dd, 1H, 6'-H<sub>a</sub>), 4.07 (dd, 1H, 6'-H<sub>b</sub>), 3.65-3.57 (m, 2H, 1'-, 5'-H), 2.35-2.25 (m, 2H, 5-H<sub>2</sub>), 2.06, 2.02, 1.98, 1.97 (4 s, 12H, 4 COCH<sub>3</sub>), 1.78 (d, 3H, CH<sub>3</sub>);  
 $J_{1a,1b}$  = 1.7,  $J_{1a,2}$  = 17.0,  $J_{1b,2}$  = 10.5,  $J_{2,3}$  = 10.7,  $J_{3,CH_3}$  = 0.9,  $J_{1',2'}$  = 9.8,  $J_{2',3'}$  = 9.5,  $J_{3',4'}$  = 9.4,  $J_{4',5'}$  = 9.7,  $J_{5',6a'}$  = 5.6,  $J_{5',6b'}$  = 2.4,  $J_{6a',6b'}$  = 12.2 Hz;

<sup>13</sup>C-NMR (125.75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 169.6, 169.3, 168.6, 168.5 (4 COCH<sub>3</sub>), 139.2 (C-4), 131.8 (C-2), 125.4 (C-3), 115.0 (C-1), 75.8 (C-5'), 74.6 (C-1'), 73.4 (C-3'), 71.2 (C-2'), 67.8 (C-4'), 61.5 (C-6'), 40.9 (C-5), 19.8, 19.7, 19.7, 19.6 (4 COCH<sub>3</sub>), 16.1 (CH<sub>3</sub>);

MS (ESI): *m/z* = 435.2 [M + Na<sup>+</sup>];

*M*<sub>r</sub> (C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>O<sub>9</sub>): 412.17

**Z-124:**

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.45 (ddd, 1H, 2-H), 5.92 (dd, 1H, 3-H), 5.16 (dd, 1H, 3'-H), 5.09 (dd, 1H, 1- $\text{H}_a$ ), 5.05 (dd, 1H, 4'-H), 4.99 (dd, 1H, 1- $\text{H}_b$ ), 4.89 (dd, 1H, 2'-H), 4.20 (dd, 1H, 6'- $\text{H}_a$ ), 4.06 (dd, 1H, 6'- $\text{H}_b$ ), 3.57-3.51 (m, 2H, 1'-, 5'-H), 2.35-2.25 (m, 2H, 5- $\text{H}_2$ ), 2.06, 2.05, 2.02, 1.99 (4 s, 12H, 4  $\text{COCH}_3$ ), 1.82 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ );

$J_{1a,1b} = 1.7$ ,  $J_{1a,2} = 16.8$ ,  $J_{1b,2} = 10.5$ ,  $J_{2,3} = 10.7$ ,  $J_{3,\text{CH}_3} = 0.9$ ,  $J_{1',2'} = 9.8$ ,  $J_{2',3'} = 9.5$ ,  $J_{3',4'} = 9.4$ ,  $J_{4',5'} = 9.7$ ,  $J_{5',6a'} = 5.6$ ,  $J_{5',6b'} = 2.4$ ,  $J_{6a',6b'} = 12.2$  Hz;

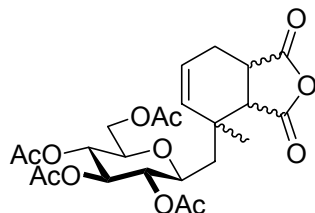
$^{13}\text{C-NMR}$  (125.75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 169.6, 169.3, 168.6, 168.5 (4  $\text{COCH}_3$ ), 139.2 (C-4), 131.6 (C-2), 125.4 (C-3), 114.8 (C-1), 75.8 (C-5'), 74.6 (C-1'), 73.4 (C-3'), 71.2 (C-2'), 67.8 (C-4'), 61.5 (C-6'), 40.9 (C-5), 19.7, 19.7, 19.6, 19.6 (4  $\text{COCH}_3$ ), 16.1 ( $\text{CH}_3$ );

MS (ESI):  $m/z$  = 435.2  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ;

$M_r$  ( $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_9$ ): 412.17



**(3a*RS*,4*RS*,7a*RS*)-4-Methyl-4-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosylmethyl)-3a,4,7,7a-tetrahydro-isobenzofuran-1,3-dion (125)**



**125**

Eine Lösung aus dem Dien **124** (0.055 mmol) und dem Dienophil Maleinsäureanhydrid (0.5 mmol) in Toluol (5 mL) wird unter Rühren 2 d zum Rückfluss erhitzt. Es wird erneut die gleiche Menge Maleinsäureanhydrid zugegeben und solange weiter erwärmt, bis nach 2 d vollständiger Umsatz (DC-Kontrolle) erkannt wird. Nach Evaporieren wird säulenchromatographisch an Kieselgel (Cy/EtOAc = 1:2) separiert.

Ansatz: 23 mg (0.055 mmol) **124**  
 98 mg (1.0 mmol) Maleinsäureanhydrid  
 5 mL Toluol

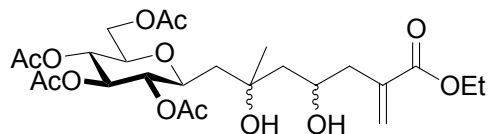
Ausbeute: 4 mg (14%) **125** ( $dr \approx 1:1$ ) als farbloser Sirup  
 ( $R_f = 0.44$  in Cy/EtOAc = 1:1)

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 5.75\text{--}5.60$  (m, 2H, 5-, 6-H), 5.17 (dd, 1H, 3'-H), 5.03 (dd, 1H, 4'-H), 4.89 (dd, 1H, 2'-H), 4.21 (dd, 1H, 6'-H<sub>a</sub>), 4.07 (dd, 1H, 6'-H<sub>b</sub>), 4.22–3.88 (m, 2H, 1'-, 5'-H), 3.65–3.47 (m, 2H, 3a-, 7a-H), 2.40–2.30 (m, 1H, 7-H), 2.25–2.12 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.06, 2.02, 1.98, 1.97 (4 s, 12H, 4 COCH<sub>3</sub>), 1.24/1.19 (s, 3H, CH<sub>3</sub>);  
 $J_{1',2'} = 9.8$ ,  $J_{2',3'} = 9.5$ ,  $J_{3',4'} = 9.4$ ,  $J_{4',5'} = 9.7$ ,  $J_{5',6a'} = 5.6$ ,  $J_{5',6b'} = 2.4$ ,  $J_{6a',6b'} = 12.2$  Hz;

MS (ESI):  $m/z = 549.1$  [ $\text{M} + \text{K}$ ]<sup>+</sup>, 469.1 [ $\text{M} + \text{H} - \text{C}_2\text{H}_2\text{O}$ ]<sup>+</sup>;

$M_r$  (C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>O<sub>12</sub>): 510.17

**(4*RS*,6*RS*)-4,6-Dihydroxy-6-methyl-2-methylen-7-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-heptansäureethylester (**126**)**



**126**

Ozonolyse nach **AAV 6** und Indium-vermittelte Allylierung von **121** mit  $\alpha$ -Brommethylacrylsäureethylester nach **AAV 7** (6 h).

Ansatz: 2.15 g (5.0 mmol)  $\alpha,\alpha$ -Dialkylallylcarbinol **121**  
 1.93 g (10.0 mmol)  $\alpha$ -Brommethylacrylsäureethylester  
 1.15 mg (10.0 mmol) Indium  
 125 mL Ethanol/0.1 M HCl<sub>(aq)</sub> (10:1)  
 Ausbeute: 1.23 g (45%) **126** ( $dr_{(C-3)} \approx 5:1:1:1$ ) als farbloser Sirup  
 ( $R_f = 0.16$  in Cy/EtOAc = 1:1)

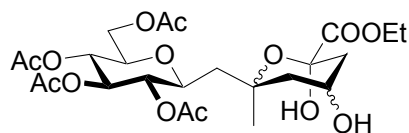
Hauptkomponente:

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.21-6.17 (m, 1H, CH<sub>2a</sub>), 5.63-5.58 (m, 1H, CH<sub>2b</sub>), 5.12 (dd, 1H, 3'-H), 4.92 (dd, 1H, 4'-H), 4.80 (dd, 1H, 2'-H), 4.20-4.03 (m, 3H, 4-H, 6'-H<sub>2</sub>), 4.05 (q, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.78-3.68 (m, 1H, 1'-H), 3.67-3.58 (m, 1H, 5'-H), 2.39 (d, 2H, 3-H<sub>2</sub>), 2.01, 1.99, 1.97, 1.96 (4 s, 12H, 4 COCH<sub>3</sub>), 1.72-1.41 (m, 4H, 5-, 7-H<sub>2</sub>), 1.27-1.22 (m, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.19 (t, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>);  
 $J_{3,4} = 5.8$ ,  $J_{1',2'} = 9.9$ ,  $J_{2',3'} = 9.5$ ,  $J_{3',4'} = 9.4$ ,  $J_{4',5'} = 9.6$ ,  $J_{\text{OCH}_2\text{CH}_3, \text{OCH}_2\text{CH}_3} = 7.1$  Hz;  
<sup>13</sup>C-NMR (125.75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 170.0, 169.5, 169.2, 168.6 (4 COCH<sub>3</sub>), 166.4 (C-1), 136.3 (C-2), 126.7 (CH<sub>2</sub>), 74.9 (C-5'), 74.1 (C-1'), 73.0 (C-3'), 71.6 (C-6), 70.9 (C-2'), 67.7 (C-4'), 61.5 (C-6'), 59.9 (C-4), 59.3 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 44.8 (C-7), 42.9 (C-5), 39.8 (C-3), 25.6 (CH<sub>3</sub>), 20.0, 19.7, 19.7, 19.6 (4 COCH<sub>3</sub>), 13.2 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>);

MS (ESI):  $m/z = 547.4$  [M + H]<sup>+</sup>;

M<sub>r</sub> (C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>O<sub>13</sub>): 546.23

**(4*RS*,6*RS*)-6-(2',3',4',6'-Tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosylmethyl)-5-desoxy-6-methyl-hexulonsäureethylester (127)**



**127**

Ozonolyse nach **AAV 6** mit anschließender Säulenchromatographie an Flash-Kieselgel (Cy/EtOAc = 1:2).

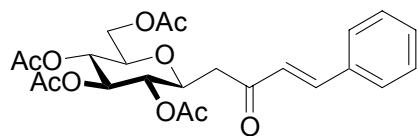
Ansatz: 350 mg (0.64 mmol) **126**  
 160 mL Methanol  
 Ausbeute: 90 mg (26%) **127** als farbloser Sirup  
 ( $R_f = 0.29$ )

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 5.11$  (dd, 1H, 3'-H), 4.92 (dd, 1H, 2'-H), 4.76 (dd, 1H, 4'-H), 4.19 (q, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.15 (dd, 1H, 6'-H<sub>a</sub>), 4.14-4.09 (m, 1H, 4-H), 4.04 (dd, 1H, 6'-H<sub>b</sub>), 3.56 (ddd, 1H, 5'-H), 3.54 (ddd, 1H, 1'-H), 2.04 (dd, 1H, CH<sub>2a</sub>), 2.01, 1.97, 1.96, 1.92 (4 s, 12H, 4 COCH<sub>3</sub>), 1.98-1.92 (m, 2H, 3-H<sub>2</sub>), 1.75 (dd, 1H, CH<sub>2b</sub>), 1.37 (d, 2H, 5-H<sub>2</sub>), 1.27 (t, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.19 (s, 3H, CH<sub>3</sub>);  
 $J_{4,5} = 9.5$ ,  $J_{1',2'} = 9.4$ ,  $J_{2',3'} = 9.5$ ,  $J_{4',5'} = 9.5$ ,  $J_{5',6a'} = 3.1$ ,  $J_{5',6b'} = 5.7$ ,  $J_{6a',6b'} = 12.4$ ,  
 $J_{1',\text{CH}_{2a}} = 0.2$ ,  $J_{1',\text{CH}_{2b}} = 9.5$ ,  $J_{\text{CH}_{2a},\text{CH}_{2b}} = 12.3$ ,  $J_{\text{OCH}_2\text{CH}_3,\text{OCH}_2\text{CH}_3} = 7.1$  Hz;

$^{13}\text{C-NMR}$  (125.75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 169.9$  (C-1), 169.4, 169.3, 168.9, 168.5 (4 COCH<sub>3</sub>), 95.6 (C-2), 76.5 (C-6), 74.4 (C-5'), 74.1 (C-1'), 73.3 (C-3'), 70.8 (C-2'), 67.9 (C-4'), 61.4 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 61.3 (C-6'), 60.3 (C-4), 44.7 (C-5), 40.0 (CH<sub>2</sub>), 38.5 (C-3), 28.5 (CH<sub>3</sub>), 19.8, 19.7, 19.6, 19.6 (4 COCH<sub>3</sub>), 13.0 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );

$M_r$  ( $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_{14}$ ): 548.21

**(E)-5,6,7,9-Tetra-*O*-acetyl-1,1-benzyliden-4,8-anhydro-1,3-dideoxy-D-glycero-D-gulonulose (**129**)**



**129**

Aldolkondensation von  **$\beta$ -2** nach **AAV 10** (3 h) mit Benzaldehyd.

Ansatz: 1.0 g (2.6 mmol)  **$\beta$ -2**

0.3 mL (3.0 mmol) Benzaldehyd

0.54 g (3.0 mmol) Ethylendiammoniumdiacetat

20 mL abs. Toluol

Ausbeute: 990 mg (80%) **129** als farblose Kristalle

(Schmp.: 119°C;  $[\alpha]_D^{20} = -22.2$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f = 0.56$  in  $\text{Cy}/\text{EtOAc} = 1:1$ )

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.56\text{--}7.53$  (m, 2H, 4'-, 6'-H), 7.55 (d, 1H, 1'-H), 7.43-7.38 (m, 3H, 3'-, 5'-, 7'-H), 6.74 (d, 1H, 1-H), 5.23 (dd, 1H, 6-H), 5.07 (dd, 1H, 7-H), 4.98 (dd, 1H, 5-H), 4.25 (dd, 1H, 9- $\text{H}_a$ ), 4.13 (ddd, 1H, 4-H), 4.03 (dd, 1H, 9- $\text{H}_b$ ), 3.72 (ddd, 1H, 8-H), 3.04 (dd, 1H, 3- $\text{H}_a$ ), 2.69 (dd, 1H, 3- $\text{H}_b$ ), 2.04, 2.03, 2.01, 2.0 (4 s, 12H, 4  $\text{COCH}_3$ );

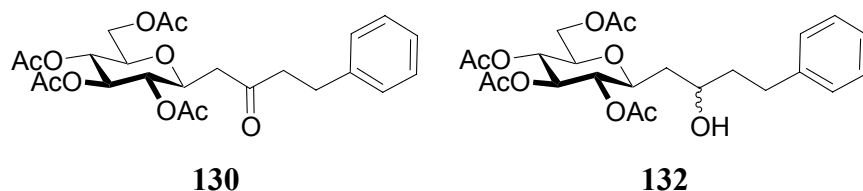
$J_{1,1'} = 16.2$ ,  $J_{3a,3b} = 16.2$ ,  $J_{3a,4} = 8.4$ ,  $J_{3b,4} = 3.4$ ,  $J_{4,5} = 10.1$ ,  $J_{5,6} = 9.4$ ,  $J_{6,7} = 9.5$ ,  $J_{7,8} = 9.4$ ,  $J_{8,9a} = 5.0$ ,  $J_{8,9b} = 2.2$ ,  $J_{9a,9b} = 12.4$  Hz;

$^{13}\text{C-NMR}$  (125.75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 196.6$  (C-2), 171.0, 170.6, 170.4, 170.0 (4  $\text{COCH}_3$ ), 144.2 (C-1'), 134.6 (C-2', C $^i_{\text{ar}}$ ), 131.2 (C-5', C $^p_{\text{ar}}$ ), 129.4 (C-4', C-6', 2 C $^o_{\text{ar}}$ ), 128.8 (C-3', C-7', 2 C $^m_{\text{ar}}$ ), 126.6 (C-1), 76.1 (C-8), 74.6, 74.5 (C-4, C-6), 72.1 (C-5), 68.9 (C-7), 62.5 (C-9), 43.0 (C-3), 21.1, 21.0, 20.9 (4  $\text{COCH}_3$ );

Elementanalyse: ber. für  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_{10}$  (476.47): C 60.50, H 5.92; gef.: C 60.53, H 5.90;

MS (ESI):  $m/z$ : 499.2  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ;

$M_r$  ( $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_{10}$ ): 476.17

**4-Phenyl-1-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-2-butanon (130)****(2*RS*)-4-Phenyl-1-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-2-butanol (132)**

Das Chalcon **129** (0.25 mmol) wird in abs. Methanol (10 mL) und Dichlormethan (20 mL) unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre gelöst und unter starken Rühren wird Natriumcyanoborhydrid (0.3 mmol) zugegeben. Da auch nach 12 h Reaktionszeit bei RT weiterhin Edukt vorliegt (DC-Kontrolle), wird erneut mit Natriumcyanoborhydrid (0.3 mmol) versetzt und nach weiteren 6 h das Produktgemisch (83% Umsatz) durch Filtration, Evaporation und direkt folgende Säulenchromatographie an Kieselgel (Cy/EtOAc = 1:1) separiert.

Ansatz:            119 mg (0.25 mmol) **129**  
                       38 mg (0.6 mmol) NaBH<sub>3</sub>CN  
                       10 mL abs. MeOH  
                       20 mL abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

Ausbeute:        49 mg (41%) **130** als farbloser Sirup  
                       (*R*<sub>F</sub> = 0.50)  
                       34 mg (28%) **131**  
                       11 mg (9%) **132** als farbloser Sirup  
                       (*R*<sub>F</sub> = 0.28)

**130:**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.29-7.24, 7.20-7.15 (2m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5.19 (dd, 1H, 3'-H), 5.03 (dd, 1H, 4'-H), 4.88 (dd, 1H, 2'-H), 4.22 (dd, 1H, 6'-H<sub>a</sub>), 4.02 (dd, 1H, 6'-H<sub>b</sub>), 3.97 (ddd, 1H, 1'-H), 3.66 (ddd, 1H, 5'-H), 2.88 (t, 2H, 4-H<sub>2</sub>), 2.77 (t, 2H, 3-H<sub>2</sub>), 2.70 (dd, 1H, 1-H<sub>a</sub>), 2.43 (dd, 1H, 1-H<sub>b</sub>), 2.04, 2.03, 2.01, 1.98 (4 s, 12H, 4 COCH<sub>3</sub>);

$J_{1a,1b}$  = 16.4,  $J_{1a,1'}$  = 9.0,  $J_{1b,1'}$  = 3.0,  $J_{3,4}$  = 7.3,  $J_{1',2'}$  = 9.9,  $J_{2',3'}$  = 9.5,  $J_{3',4'}$  = 9.4,  $J_{4',5'}$  = 10.0,  $J_{5,6a'}$  = 4.9,  $J_{5,6b'}$  = 2.4,  $J_{6a',6b'}$  = 12.4 Hz;

$^{13}\text{C}$ -NMR (125.75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 205.4 (C-2), 169.7, 169.3, 168.9, 168.6 (4  $\text{COCH}_3$ ), 139.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}^{\text{i}}$ ), 127.5 (2  $\text{C}_{\text{ar}}^{\text{m}}$ ), 127.3 (2  $\text{C}_{\text{ar}}^{\text{o}}$ ), 125.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}^{\text{p}}$ ), 74.7 (C-5'), 73.2, 72.9 (C-1', C-3'), 70.5 (C-2'), 67.5 (C-4'), 61.1 (C-6'), 44.3 (C-3), 43.6 (C-1), 28.3 (C-4), 19.7, 19.6, 19.6, 19.5 (4  $\text{COCH}_3$ );

MS (EI):  $m/z$ : 479  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ;

$M_{\text{r}}$  ( $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_{10}$ ): 478.18

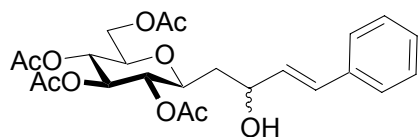
### 132:

$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.29-7.24, 7.20-7.15 (2m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5.20 (dd, 1H, 3'-H), 5.04 (dd, 1H, 4'-H), 4.89 (dd, 1H, 2'-H), 4.23 (dd, 1H, 6'-H<sub>a</sub>), 4.03 (dd, 1H, 6'-H<sub>b</sub>), 3.85-3.78 (m, 1H, 2-H), 3.78-3.73 (m, 1H, 1'-H), 3.66 (ddd, 1H, 5'-H), 2.92-2.85 (m, 2H, 4-H<sub>2</sub>), 2.80-2.65 (m, 2H, 3-H<sub>2</sub>), 2.06, 2.05, 2.03, 1.99 (4 s, 12H, 4  $\text{COCH}_3$ ), 1.91-1.75 (m, 1H, 1-H<sub>a</sub>), 1.66-1.62 (m, 1 H, 1-H<sub>b</sub>);  
 $J_{1',2'} = 9.8$ ,  $J_{2',3'} = 9.4$ ,  $J_{3',4'} = 9.6$ ,  $J_{4',5'} = 10.0$ ,  $J_{5,6a'} = 4.9$ ,  $J_{5,6b'} = 2.4$ ,  $J_{6a',6b'} = 12.4$  Hz;

$^{13}\text{C}$ -NMR (125.75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 169.7, 169.6, 169.3, 168.8 (4  $\text{COCH}_3$ ), 139.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}^{\text{i}}$ ), 127.5 (2  $\text{C}_{\text{ar}}^{\text{m}}$ ), 127.3 (2  $\text{C}_{\text{ar}}^{\text{o}}$ ), 125.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}^{\text{p}}$ ), 74.8 (C-5'), 73.0, 72.9 (C-1', C-3'), 71.2 (C-2), 70.9 (C-2'), 67.6 (C-4'), 61.3 (C-6'), 44.3 (C-3), 38.6/38.4 (C-1), 28.8/28.4 (C-4), 19.7, 19.6, 19.6, 19.5 (4  $\text{COCH}_3$ );

MS (EI):  $m/z$ : 480  $[\text{M}]^+$ ;

$M_{\text{r}}$  ( $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_{10}$ ): 480.20

**(2*RS*)-(E)-4-Phenyl-1-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-3-buten-2-ol (131)****131**

Die  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylverbindung **129** (1.0 mmol) und Cer(III)-trichlorid (1.0 mmol) werden in abs. MeOH (10 mL) unter  $N_2$ -Atmosphäre zum Lösen auf 50°C erwärmt und unter starkem Rühren wird  $NaBH_4$  (1.05 mmol) zugegeben. Nach 5 min bei dieser Temperatur und starker Gasentwicklung lässt man über 2 h abkühlen, neutralisiert mit wenig 2 M HCl-Lösung (1 Tropfen) (pH 6), verdünnt mit  $H_2O$  (10 mL), extrahiert mit MTBE ( $2 \times 10$  mL), trocknet die organische Phase über  $Na_2SO_4$  und engt vor der chromatographisch Reinigung ein.

Ansatz: 476 mg (1.0 mmol) **129** und 265 mg (1.0 mmol)  $CeCl_3 \cdot 1.1H_2O$   
40 mg (1.05 mmol)  $NaBH_4$  und 10 mL abs. Methanol

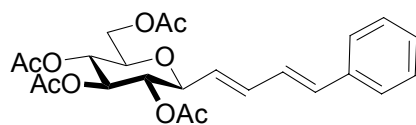
Ausbeute: 420 mg (88%) **131** ( $R/S = 8:11$ ) als kristallisierende Schmelze  
( $R_f = 0.31$  in Cy/EtOAc = 1:1)

$^1H$ -NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 7.42$ - $7.22$  (m, 5H,  $C_6H_5$ ), 6.62/6.60 (ddd, 1H, 4-H), 6.21/6.17 (dd, 1H, 3-H), 5.19/5.16 (dd, 1H, 3'-H), 5.06/5.02 (dd, 1H, 4'-H), 4.93/4.92 (dd, 1H, 2'-H), 4.58-4.54/4.55-4.50 (m, 1H, 2-H), 4.22/4.18 (dd, 1H, 6'-H<sub>a</sub>), 4.13 (dd, 1H, 6'-H<sub>b</sub>), 3.80/3.69-3.60 (ddd/m, 1H, 1'-H), 3.69-3.60 (m, 1H, 5'-H), 2.95 (s (br), 1 H, 2-OH), 2.08, 2.03, 2.01, 1.98 (4 s, 12H, 4  $COCH_3$ ), 1.76-1.72/1.90-1.83, 1.80-1.76 (m/2 m, 2H, 1-H<sub>2</sub>);  
 $J_{2,3} = 5.8/6.8$ ,  $J_{2,4} = 0.9$ ,  $J_{3,4} = 15.8$ ,  $J_{1',2'} = 9.9$ ,  $J_{2',3'} = 9.6$ ,  $J_{3',4'} = 9.5$ ,  $J_{4',5'} = 9.9$ ,  
 $J_{5,6a'} = 4.9/2.7$ ,  $J_{5,6b'} = 2.4/5.5$ ,  $J_{6a',6b'} = 12.3/12.4$  Hz;

$^{13}C$ -NMR (125.75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 171.0$ , 170.6, 170.1/170.0, 169.8 (4  $COCH_3$ ), 137.0 ( $C_{ar}^i$ ), 132.3/131.5 (C-4), 130.9/130.1 (C-3), 129.0 (2  $C_{ar}^m$ ), 128.0/128.1 ( $C_{ar}^p$ ), 126.8 (2  $C_{ar}^o$ ), 76.0/77.2 (C-5'), 75.1/76.1 (C-1'), 74.6/74.4 (C-3'), 72.1/72.2 (C-2'), 68.7/71.3 (C-2), 69.0 (C-4'), 62.6/62.8 (C-6'), 38.8/38.9 (C-1), 21.1, 21.0, 20.9, 20.9 (4  $COCH_3$ );

MS (EI):  $m/z$ : 479 [ $M + H^+$ ];

$M_r$  ( $C_{24}H_{30}O_{10}$ ): 478.18

**(all-*trans*)-4-Phenyl-1-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-butadien (133)****133**

Das Allylalkoholderivat **131** (0.07 mmol) und katalytische Mengen *p*-Toluolsulfonsäure werden in mit 4 Å Molekularsieb getrocknetem Dichlormethan (20 mL) 12 h am indirektem Wasserabscheider erhitzt. Nach Abkühlen wäscht man mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (2 × 10 mL), trocknet die organische Phase über MgSO<sub>4</sub> und reinigt weiter durch Chromatographie an Kieselgel (Cy/EtOAc = 2:1).

Ansatz: 34 mg (0.07 mmol) **131**  
 10 mg *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat  
 20 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

Ausbeute: 25 mg (76%) **133** als Sirup  
 (*R*<sub>F</sub> = 0.38)

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.34-7.30, 7.22-7.15 (2 m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6.67 (dd, 1H, 3-H), 6.51 (d, 1H, 4-H), 6.38 (dd, 1H, 2-H), 5.60 (dd, 1H, 1-H), 5.18 (dd, 1H, 3'-H), 5.04 (dd, 1H, 4'-H), 4.91 (dd, 1H, 2'-H), 4.19 (dd, 1H, 6'-H<sub>a</sub>), 4.07 (dd, 1H, 6'-H<sub>b</sub>), 3.89 (dd, 1H, 1'-H), 3.66 (ddd, 1H, 4'-H), 2.03, 1.97, 1.94, 1.93 (4 s, 12H, 4 COCH<sub>3</sub>);

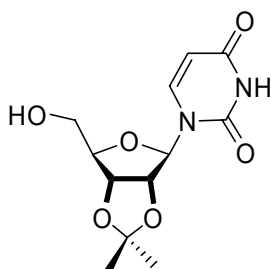
*J*<sub>1,1'</sub> = 7.6, *J*<sub>1,2</sub> = 15.2, *J*<sub>2,3</sub> = 10.5, *J*<sub>3,4</sub> = 15.7, *J*<sub>1',2'</sub> = 9.3, *J*<sub>2',3'</sub> = 9.5, *J*<sub>3',4'</sub> = 9.6, *J*<sub>4',5'</sub> = 9.9, *J*<sub>5,6a'</sub> = 4.8, *J*<sub>5,6b'</sub> = 2.2, *J*<sub>6a',6b'</sub> = 12.4 Hz;

<sup>13</sup>C-NMR (125.75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 169.7, 169.4, 168.8, 168.5 (4 COCH<sub>3</sub>), 134.4 (C-1), 133.4 (C<sup>i</sup><sub>ar</sub>), 127.7 (2 C<sup>m</sup><sub>ar</sub>), 127.4 (C-2), 127.0 (C-4), 126.4 (C<sup>p</sup><sub>ar</sub>), 125.6 (2 C<sup>o</sup><sub>ar</sub>), 125.5 (C-3), 78.2 (C-1'), 74.7 (C-5'), 72.9 (C-3'), 70.2 (C-2'), 67.6 (C-5'), 61.3 (C-6'), 20.0, 19.8, 19.7, 19.6 (4 COCH<sub>3</sub>);

MS (ESI): *m/z*: 483.2 [M + Na]<sup>+</sup>;

*M*<sub>r</sub> (C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>O<sub>9</sub>): 460.17



**2',3'-*O*-Isopropylidenuridin (135)****135**

Zu einer Suspension von Uridin (81.9 mmol) in über Molekularsieb getrocknetem Aceton (250 mL) werden 2,2-Dimethoxypropan (162.7 mmol) und saurer Ionenaustauscher (5 g) gegeben. Die Mischung wird bei RT über Nacht unter leichtem Rühren zur Reaktion gebracht. Anschließend wird filtriert und das Filtrat i. Vak. eingengt. Das erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Aceton} = 2:1$ ) eluiert.

Ansatz: 20 g (81.9 mmol) Uridin  
 200 mL (162.7 mmol) 2,2-Dimethoxypropan  
 5 g Dowex<sup>®</sup> 50 WX8 und 250 mL trockenes Aceton

Ausbeute: 12.5 g (54%) **135** als farbloses, stark aufgeschäumtes Pulver  
 ( $R_f = 0.24$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Aceton} = 1:1$ )

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 9.48$  (s (br), 1H, NH), 7.36 (d, 1H, 6-H), 5.66 (d, 1H, 5-H), 5.56 (d, 1H, 1'-H), 4.95 (dd, 1H, 2'-H), 4.88 (dd, 1H, 3'-H), 4.22 (ddd, 1H, 4'-H), 3.84 (dd, 1H, 5'-H<sub>a</sub>), 3.74 (dd, 1H, 5'-H<sub>b</sub>), 2.95 (s (br), 1H, OH), 1.51, 1.29 (2 s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>);  
 $J_{5,6} = 8.1$ ,  $J_{1',2'} = 2.9$ ,  $J_{2',3'} = 6.4$ ,  $J_{3',4'} = 3.5$ ,  $J_{4',5a'} = 2.7$ ,  $J_{4',5b'} = 3.7$ ,  $J_{5a',5b'} = 12.1$  Hz;

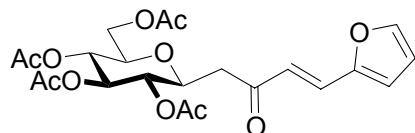
$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 162.5$  (C-4), 149.4 (C-2), 141.9 (C-6), 113.4 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 101.6 (C-5), 94.6 (C-1'), 86.0 (C-4'), 82.8 (C-2'), 79.4 (C-3'), 61.5 (C-5'), 26.2, 24.3 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ );

Elementanalyse: ber. für  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6$  (284.1): C 50.7, H 5.67, N 9.85, gef. C 50.07, H 5.84, N 9.04.

MS (ESI):  $m/z$ : 307.0  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ;

$M_r$  ( $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6$ ): 284.10

**(*E*)-5,6,7,9-Tetra-*O*-acetyl-1,1-furfuryliden-4,8-anhydro-1,3-didesoxy-D-glycero-D-glucosonulose (136)**



**136**

Aldolkondensation von  **$\beta$ -2** nach **AAV 10** (1 h) mit Furfuraldehyd.

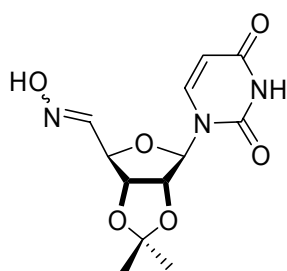
Ansatz: 1.68 g (4.3 mmol)  **$\beta$ -2**  
 0.50 g  $\equiv$  0.43 mL (5.2 mmol) Furfuraldehyd  
 1.0 g (5.5 mmol) EDDA  
 150 mL  $\text{CHCl}_3$

Ausbeute: 1.8 g (90%) **136** als bräunlicher Feststoff  
 ( $R_f = 0.76$  in Cy/EtOAc = 1:2)

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.44$  (d, 1H, 4'-H), 7.24 (d, 1H, 1'-H), 6.63 (d, 1H, 6'-H), 6.55 (d, 1H, 1-H), 6.43 (dd, 1H, 5'-H), 5.15 (dd, 1H, 6-H), 5.01 (dd, 1H, 7-H), 4.89 (dd, 1H, 5-H), 4.18 (dd, 1H, 9-H<sub>a</sub>), 4.03 (ddd, 1H, 4-H), 3.95 (dd, 1H, 9-H<sub>b</sub>), 3.64 (ddd, 1H, 8-H), 2.87 (dd, 1H, 3-H<sub>a</sub>), 2.57 (dd, 1H, 3-H<sub>b</sub>), 1.95, 1.94, 1.94, .92 (4 s, 12H, 4  $\text{COCH}_3$ );  
 $J_{1,1'} = 15.8$ ,  $J_{3a,3b} = 16.2$ ,  $J_{3a,4} = 8.4$ ,  $J_{3b,4} = 3.3$  Hz,  $J_{4,5} = J_{5,6} = J_{6,7} = 9.8$ ,  $J_{8,9a} = 5.0$ ,  $J_{8,9b} = 2.2$ ,  $J_{9a,9b} = 12.4$ ,  $J_{4',5'} = 1.6$ ,  $J_{5',6'} = 3.4$  Hz;

$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 194.7$  (C-2), 169.6, 169.2, 168.9, 168.5 (4  $\text{COCH}_3$ ), 144.3 (C-4'), 128.6 (C-1'), 122.4 (C-1), 115.4 (C-6'), 111.7 (C-2'), 74.7 (C-8), 73.2 (C-4,C-6), 70.7 (C-5), 67.6 (C-7), 61.1 (C-9), 42.0 (C-3), 19.7, 19.7, 19.6, 19.6 (4  $\text{COCH}_3$ ).

$M_r$  ( $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_{11}$ ): 466.15

**(*trans/cis*)-2',3'-O-Isopropylidenuridin-5'-oxim (137)****135**

Das Isopropylidenuridin **135** (28.1 mmol) wird in trockenem DMSO (170 mL) gelöst und DCC (98.5 mmol) und Dichloressigsäure (2.3 mmol) zugegeben. Die Lösung wird unter Feuchtigkeitsausschluss bei RT 2 h gerührt. Anschließend werden Pyridin (56 mL) und  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (282 mmol) zugefügt und über Nacht gerührt. Es wird im Wasserstrahlvakuum eingengt, der ausfallende Feststoff abfiltriert und das Filtrat in Essigsäure ( $w = 1\%$ )/ $\text{CHCl}_3$  (1:1) (100 mL) aufgenommen. Die wässrige Phase wird mit  $\text{CHCl}_3$  ( $3 \times 50$  mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ - und  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach Evaporation des Lösungsmittels wird der verbleibende Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 99:1 \rightarrow 9:1$ ) gereinigt.

Ansatz: 8.0 g (28.1 mmol) **135**  
 20.3 g (98.5 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid (DCC)  
 1.8 g (2.3 mmol) Dichloressigsäure  
 170 mL trockenes DMSO  
 19.6 g (282.0 mmol) Hydroxylamin Hydrochlorid  
 56 mL trockenes Pyridin

Ausbeute: 4.9 g (59%) **137** (*trans/cis* = 4:1) als gelbes, harziges Produkt  
 ( $R_f = 0.37$  in  $\text{Cy}/\text{EtOAc} = 2:1$ )

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 10.68$  (s (br), 1H, NH), 10.40/10.35 (s, 1H, NOH), 6.79/7.54 (d, 1H, 5'-H), 7.31/7.30 (d, 1H, 6-H), 5.68/5.69 (d, 1H, 5-H), 5.60/5.53 (d, 1H, 1'-H), 5.16/5.13 (dd, 1H, 2'-H), 5.08 (dd, 1H, 3'-H), 4.72/5.28 (dd, 1H, 4'-H), 1.55, 1.36/1.35 (2 s, 6H, 2  $\text{CH}_3$ );  
 $J_{5,6} = 8.0$ ,  $J_{1',2'} = 1.1/1.3$ ,  $J_{2',3'} = 6.4/6.3$ ,  $J_{3',4'} = 3.4$ ,  $J_{4',5'} = 4.4/6.9$  Hz;

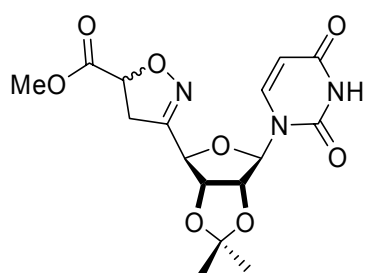
$^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 163.0 (C-4), 149.5 (C-2), 147.0/149.4 (C-5'), 142.8/142.1 (C-6), 113.0 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 101.5 (C-5), 97.1/95.2 (C-1'), 83.2/85.2 (C-4'), 83.5/84.0 (C-2'), 82.2 (C-3'), 25.8/26.0, 24.1/24.3 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ );

$M_r$  ( $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_6$ ): 297.10

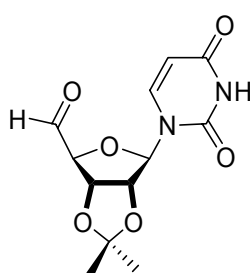
**3-(2',3'-*O*-Isopropyliden-1'-uracilyl- $\beta$ -D-ribo-butoaldo-1',4'-furanosyl)-5-carbonsäuremethylester-isoxazolin (139)**

**1-(2',3'-*O*-Isopropyliden- $\beta$ -D-ribo-pentodialdo-1',4'-furanosyl)uracil (138)**

(2',3'-*O*-Isopropylidenuridin-5'-aldehyd)



**139**



**138**

Unter  $\text{N}_2$ -Atmosphäre wird **137** (1.0 mmol) mit Acrylsäuremethylester (3.0 mmol) in Dichlormethan (1 mL) gelöst. Nun kommen jeweils drei Portionen aktives Mangan(IV)-oxid (3.2 mmol) mit 3 h Reaktionszeit dazwischen bei Raumtemperatur rührend dazu. Nach insgesamt 7.5 h wird nochmals  $\text{MnO}_2$  (8.6 mmol) hinzugefügt und über Nacht gerührt. Das Mangan(IV)-oxid wird abgesaugt und das Filtrat nach Evaporation säulenchromatographisch an Kieselgel ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1$ ) gereinigt.

[Analoge Vorgehensweise bei der 1,3-dipolaren Cycloaddition des Oxims **137** (1.0 mmol) mit dem Chalcon **129** (1.1 mmol).]

Ansatz: 0.32 g (1.08 mmol) **137**  
 0.27 mL (3.0 mmol) Acrylsäuremethylester  
 2.43 mg (27.95 mmol) aktives  $\text{MnO}_2$   
 1 mL abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

Ausbeute: 30 mg (7%) **139** (de = 3:2) als farbloser Sirup  
( $R_f = 0.65$ )  
132 mg (43%) **138** als farbloser Feststoff  
[87 mg (31%) **138**]  
( $R_f = 0.56$ )

**138:**

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 9.67$  (s (br), 1H, NH), 9.44 (s, 1H, 5'-H), 7.28 (d, 1H, 6-H), 5.78 (d, 1H, 5-H), 5.52 (d, 1H, 1'-H), 5.22 (dd, 1H, 2'-H), 5.12 (dd, 1H, 3'-H), 4.56 (d, 1H, 4'-H), 1.53, 1.25 (2 s, 6H, 2  $\text{CH}_3$ );  
 $J_{5,6} = 8.3$ ,  $J_{1',2'} = 1.0$ ,  $J_{2',3'} = 6.3$ ,  $J_{3',4'} = 0.4$  Hz;

$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 199.3$  (C-5'), 163.5 (C-4), 150.6 (C-2), 144.2 (C-6), 113.7 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 102.8 (C-5), 100.1 (C-4'), 94.0 (C-1'), 84.9 (C-2'), 83.7 (C-3'), 26.4, 24.8 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ );

$M_r$  ( $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6$ ): 282.09

**139:**

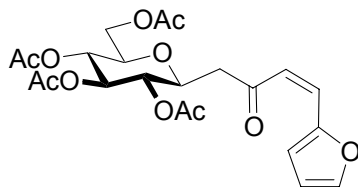
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 9.32/9.20$  (s (br), 1H, NH), 7.20/7.19 (d, 1H, 6''-H), 5.77 (d, 1H, 5''-H), 5.49 (d, 1H, 1'-H), 5.44 (dd, 1H, 2'-H), 5.32 (dd, 1H, 3'-H), 5.11/5.10 (dd, 1H, 5-H), 4.88 (ddd, 1H, 4'-H), 3.80/3.79 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.35-3.25 (m, 2H, 4-H<sub>2</sub>), 1.57/1.52, 1.37 (2 s, 6H, 2  $\text{CH}_3$ );  
 $J_{4,5} = 5.7$ , 5.8,  $J_{4,4'} = 5.4/7.0$ ,  $J_{1',2'} = 1.4$ ,  $J_{2',3'} = 6.0$ ,  $J_{3',4'} = 0.2$ ,  $J_{5'',6''} = 8.0$  Hz;

$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 170.4$  ( $\text{COOCH}_3$ ), 163.1 (C-4''), 156.5/156.9 (C-3), 150.3 (C-2''), 143.7 (C-6''), 114.6 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 103.3/102.9 (C-5''), 98.9 (C-1'), 84.9 (C-2'), 84.8 (C-3'), 84.0/84.2 (C-5), 82.7 (C-4'), 52.9/52.8 ( $\text{COOCH}_3$ ), 38.4 (C-4), 26.5, 24.8 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ );

MS (ESI):  $m/z$ : 404.3  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ , 380.0  $[\text{M} - \text{H}]^-$ ;

$M_r$  ( $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_8$ ): 381.12

**(Z)-5,6,7,9-Tetra-*O*-acetyl-1,1-furfuryliden-4,8-anhydro-1,3-didesoxy-D-glycero-D-glucosonulose (140)**



**140**

Bei der 1,3-dipolaren Cycloaddition wird das Oxim **137** (1.71 mmol) in Dichormethan (200 mL) über 4 h unter starkem Rühren zu einer Mischung aus Chalcon **136** in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) und 10%iger wässrige NaOCl<sub>(aq)</sub>-Lösung (4.75 mL) getropft. Der Ansatz wurde über 5 d bei RT gerührt, ohne dass Umsatz (NMR Rohspektrum: Deacetylierung) erkennbar ist. Nach weiteren 10 d zeigt ein-NMR Spektrum nach Isolation der Komponenten eine Veränderung.

Ansatz: 0.51 g (1.72 mmol) **137**  
 0.90 g (1.93 mmol) **136**  
 4.75 mL (9.0 mmol) Natriumhypochlorit-Lösung (*w* = 10%)  
 300 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

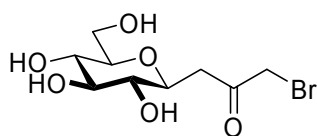
Ausbeute: 0.26 g (29%) **136/140** (= *E/Z* ≈ 1:4) als farbloser Sirup  
 (*R<sub>f</sub>* = 0.49/0.44 in Cy/EtOAc = 1:1)

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.82 (d, 1H, 6'-H), 7.44 (d, 1H, 4'-H), 7.24 (d, 1H, 1'-H), 6.61 (d, 1H, 1-H), 6.44 (dd, 1H, 5'-H), 5.15 (dd, 1H, 6-H), 5.0 (dd, 1H, 7-H), 4.87 (dd, 1H, 5-H), 4.18 (dd, 1H, 9-H<sub>a</sub>), 4.03 (ddd, 1H, 4-H), 3.96 (dd, 1H, 9-H<sub>b</sub>), 3.64 (ddd, 1H, 8-H), 2.79 (dd, 1H, 3-H<sub>a</sub>), 2.56 (dd, 1H, 3-H<sub>b</sub>), 1.95, 1.94, 1.94, .92 (4 s, 12H, 4 COCH<sub>3</sub>);

*J*<sub>1,1'</sub> = 12.7, *J*<sub>3a,3b</sub> = 16.2, *J*<sub>3a,4</sub> = 8.4, *J*<sub>3b,4</sub> = 3.3 Hz, *J*<sub>4,5</sub> = *J*<sub>5,6</sub> = *J*<sub>6,7</sub> = 9.8, *J*<sub>8,9a</sub> = 5.0, *J*<sub>8,9b</sub> = 2.2, *J*<sub>9a,9b</sub> = 12.4, *J*<sub>4',5'</sub> = 2.0, *J*<sub>5',6'</sub> = 3.6 Hz;

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 194.3 (C-2), 169.6, 169.2, 168.9, 168.5 (4 COCH<sub>3</sub>), 144.0 (C-4'), 127.8 (C-1'), 120.1 (C-1), 116.9 (C-6'), 111.7 (C-2'), 74.7 (C-8), 73.3 (C-4,C-6), 70.7 (C-5), 67.6 (C-7), 61.1 (C-9), 44.7 (C-3), 19.7, 19.7, 19.6, 19.6 (4 COCH<sub>3</sub>);

*M<sub>r</sub>* (C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>O<sub>11</sub>): 466.15

**1-Brom-4,8-anhydro-1,3-dideoxy-D-glycero-D-gulo-nonulose (141)****141**

Zu einer Lösung von **β-34** (2.0 mmol) in abs. MeOH (6 mL) wird tropfenweise eine methanolische Br<sub>2</sub>-Lösung (1 mL) zugegeben. Nach 3 h bei 40°C unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre engt man i. Vak. ein und reinigt das Rohprodukt durch Flash-Chromatographie (ca. 5 min) an Kieselgel (EtOAc/MeOH/H<sub>2</sub>O = 17:3:1).

Ansatz: 440 mg (2.0 mmol) **β-34**

159 µL (3.0 mmol) Br<sub>2</sub>

1 mL abs. Methanol

Ausbeute: 338 mg (56%) **141** als farbloser Sirup

(*R*<sub>f</sub> = 0.41)

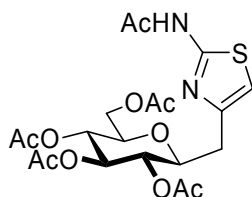
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 4.56 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Br), 3.85 (dd, 1H, 9-H<sub>a</sub>), 3.80 (ddd, 1H, 4-H), 3.68 (dd, 1H, 9-H<sub>b</sub>), 3.50 (dd, 1H, 6-H), 3.45–3.34 (m, 2H, 7-, 8-H), 3.24 (dd, 1H, 5-H), 3.15 (dd, 1H, 3-H<sub>a</sub>), 2.91 (dd, 1H, 3-H<sub>b</sub>);

*J*<sub>3a,3b</sub> = 16.5, *J*<sub>3a,4</sub> = 3.3, *J*<sub>3b,4</sub> = 8.4, *J*<sub>4,5</sub> = 9.3, *J*<sub>5,6</sub> = 8.9, *J*<sub>6,7</sub> = 8.8, *J*<sub>8,9b</sub> = 4.8, *J*<sub>9a,9b</sub> = 12.4 Hz;

<sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 207.0 (C-2), 82.5 (C-8), 80.1 (C-6), 78.3 (C-4), 76.0 (C-5), 72.6 (C-7), 63.8 (C-9), 45.6 (CH<sub>2</sub>Br), 39.9 (C-3);

MS (FD): *m/z*: 299/301 (1:1) [*M*<sub>H=D</sub>]<sup>+</sup>, 300/302 (1:1) [*M*<sub>2H=2D</sub>]<sup>+</sup>;

*M*<sub>r</sub> (C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>BrO<sub>6</sub>): 298.01

**2-*N*-Acetylamino-4-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosylmethyl)thiazol (142)****142**

In einem Aceton/Wasser-Gemisch (5 mL) (1:1) wird **141** (0.5 mmol) mit Thioharnstoff (0.5 mmol) versetzt und 5 h gerührt, bis keine Bromverbindung mehr nachweisbar ist (DC-Kontrolle mit Fluorescein/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Nachweis). Nach Evaporisieren wird nach **AAV 2** acetyliert und säulenchromatographisch an Kieselgel (Cy/EtOAc = 1:2) isoliert.

Ansatz: 50 mg (0.5 mmol) **141**

38 mg (0.5 mmol) Thioharnstoff

5 mL Aceton/H<sub>2</sub>O (1:1)

Ausbeute: 30 mg (37%) **142** als farblose Kristalle

(Schmp.: 159°C;  $[\alpha]_D^{20} = -16.2$  ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>);  $R_f = 0.43$ )

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 6.68$  (s, 1H, 5-H), 5.19 (dd, 1H, 3'-H), 5.04 (dd, 1H, 4'-H), 4.95 (dd, 1H, 2'-H), 4.21 (dd, 1H, 6'-Ha), 4.07 (dd, 1H, 6'-Hb), 3.77 (m, 1H, 1'-H), 3.64 (ddd, 1H, 5'-H), 2.90-2.75 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.26 (s, 3H, NCOCH<sub>3</sub>), 2.04, 2.02, 1.99 (4 s, 12H, 4 COCH<sub>3</sub>);  
 $J_{1',2'} = 9.5$ ,  $J_{2',3'} = 9.4$ ,  $J_{3',4'} = 9.7$ ,  $J_{4',5'} = 9.4$ ,  $J_{5',6a'} = 5.3$ ,  $J_{5',6b'} = 2.1$ ,  $J_{6a',6b'} = 12.3$  Hz;

<sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 176.1$  (C-2), 169.6, 169.3, 168.8, 168.5 (4 COCH<sub>3</sub>), 166.8 (NCOCH<sub>3</sub>), 144.2 (C-3), 109.0 (C-4), 76.6 (C-1'), 75.9 (C-5'), 74.5 (C-3'), 72.0 (C-4'), 69.0 (C-2'), 62.5 (C-6'), 33.4 (CH<sub>2</sub>), 23.3 (NCOCH<sub>3</sub>), 20.9, 20.8, 20.7, 20.6 (4 COCH<sub>3</sub>);

Elementanalyse: ber. für C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>S (486.49): C 49.38, H 5.39, N 5.76; gef.: C 49.34, H 5.19, N 5.35.

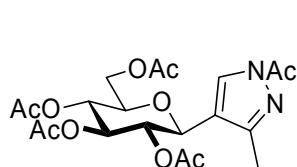
MS (ESI):  $m/z$ : 509.1 [M + Na]<sup>+</sup>, 485.1 [M - H]<sup>-</sup>;

M<sub>r</sub> (C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>S): 486.13

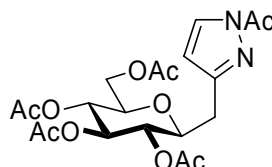


**1-*N*-Acetyl-4-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-3-methylpyrazol (143),**

**1-*N*-Acetyl-3-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosylmethyl)pyrazol (144)**



**143**



**144**

Umsetzung von  **$\beta$ -2** mit dem *Bredereck*-Reagenz und Hydrazin nach **AVV 9** und Peracetylierung nach **AAV 2**.

Ansatz: 388 mg (1.0 mmol)  **$\beta$ -2**  
 0.91 mL (4.5 mmol) *tert*-Butoxybis(dimethylamino)methan  
 1 mL Hydrazin-Hydrat-Lösung ( $w = 80\%$ )  
 15 mL abs. Toluol  
 7 mL abs. MeOH

Ausbeute: 114 mg (25%) eines Gemisches von **143/144** (1:1) als farbloser Sirup  
 ( $R_f = 0.35$  in Cy/EtOAc = 1:1)

#### **143:**

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.13$  (s, 1H, 5-H), 5.30 (dd, 1H, 3'-H), 5.20 (2 dd, 2H, 2'-, 4'-H), 4.46 (d, 1H, 1'-H), 4.24-4.15 (m, 2H, 6'-H<sub>2</sub>), 3.75 (ddd, 1H, 5'-H), 2.63 (s, 3H,  $\text{NCOCH}_3$ ), 2.08, 2.06, 2.01, 1.89 (4 s, 12H, 4  $\text{COCH}_3$ ), 2.34 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ );  
 $J_{1',2'} = 10.1$ ,  $J_{2',3'} = 9.6$ ,  $J_{3',4'} = 9.2$ ,  $J_{4',5'} = 9.6$ ,  $J_{5',6a'} = 4.8$ ,  $J_{5',6b'} = 2.4$ ,  $J_{6a',6b'} = 12.2$  Hz;

$^{13}\text{C-NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 170.5$ , 170.2, 169.4, 169.4, 169.0 ( $\text{NCOCH}_3$ , 4  $\text{COCH}_3$ ), 153.3 (C-3), 127.5 (C-5), 120.0 (C-4), 76.3 (C-5'), 74.3 (C-3'), 72.7 (C-1'), 71.7 (C-4'), 68.6 (C-2'), 62.4 (C-6'), 21.6 ( $\text{NCOCH}_3$ ), 20.8, 20.8, 20.7, 20.6 (4  $\text{COCH}_3$ ), 12.9 ( $\text{CH}_3$ );

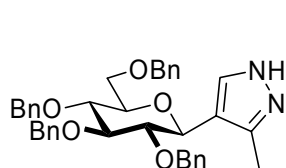
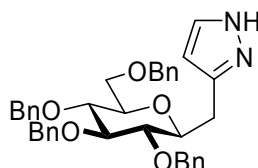
$M_r$  ( $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_{10}$ ): 454.16

**144:**

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.15 (d, 1H, 5-H), 6.38 (d, 1H, 4-H), 5.18 (dd, 1H, 3'-H), 5.04 (dd, 1H, 4'-H), 4.90 (dd, 1H, 2'-H), 4.24 (dd, 1H, 6'-H<sub>a</sub>), 4.14 (dd, 1H, 6'-H<sub>b</sub>), 3.78 (ddd, 1H, 1'-H), 3.66 (ddd, 1H, 5'-H), 2.95 (dd, 1H, CH<sub>2a</sub>), 2.86 (dd, 1H, CH<sub>2b</sub>), 2.65 (s, 3H, NCOCH<sub>3</sub>), 2.04, 2.02, 1.98 (4 s, 12H, 4 COCH<sub>3</sub>);  
 $J_{4,5} = 2.8$ ,  $J_{1',2'} = 9.6$ ,  $J_{2',3'} = 9.8$ ,  $J_{3',4'} = 9.9$ ,  $J_{4',5'} = 9.4$ ,  $J_{5',6a'} = 4.8$ ,  $J_{5',6b'} = 2.6$ ,  
 $J_{6a',6b'} = 12.2$ ,  $J_{1',\text{CH}_{2a}} = 3.5$ ,  $J_{1',\text{CH}_{2b}} = 7.6$ ,  $J_{\text{CH}_{2a},\text{CH}_{2b}} = 14.7$  Hz;

$^{13}\text{C-NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 170.3, 169.4, 169.3, 169.2, 169.0 (NCOCH<sub>3</sub>, 4 COCH<sub>3</sub>), 152.5 (C-3), 128.6 (C-5), 110.8 (C-4), 77.0 (C-1'), 76.0 (C-5'), 74.5 (C-3'), 71.7 (C-4'), 68.8 (C-2'), 62.4 (C-6'), 30.9 (CH<sub>2</sub>), 21.8 (NCOCH<sub>3</sub>), 20.8, 20.7, 20.7, 20.6, (4 COCH<sub>3</sub>);

$M_r$  (C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>): 454.16

**3(5)-Methyl-4(4)-(2',3',4',6'-tetra-*O*-benzyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-pyrazol (145)****3(5)-(2',3',4',6'-Tetra-*O*-benzyl- $\beta$ -D-glucopyranosylmethyl)-pyrazol (146)****145****146**

Umsetzung von **8** mit dem *Bredereck*-Reagenz und Hydrazin nach **AVV 9** (Verdünnung des Rohproduktes mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 mL) als Cosolvenz, Waschen mit Wasser (15 mL), Trocknen der organischen Phase mit  $\text{MgSO}_4$  und Aufkonzentrieren vor der Säulen-chromatographie).

Ansatz: 581 mg (1.0 mmol) **8**  
 0.91 mL (4.5 mmol) *tert*-Butoxybis(dimethylamino)methan  
 1 mL Hydrazin-Hydrat-Lösung ( $w = 80\%$ )  
 15 mL abs. Toluol  
 7 mL abs. MeOH

Ausbeute: 381 mg (61%) **146** als grünlicher Sirup

( $R_f = 0.29$  in Cy/EtOAc = 1:1)

217 mg (36%) **145** als Sirup

( $R_f = 0.35$  in Cy/EtOAc = 1:1)

**145:**

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.43$  (s, 1H, 5-H), 7.26-7.10 (m, 20H, 4  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 4.87+4.83, 4.79+4.56, 4.53+4.46, 4.47+4.03 (4 dd, 8H, 4  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 4.18 (d, 1H, 1'-H), 3.72-3.65 (m, 4H, 3'-, 4'-H, 6'-H<sub>2</sub>), 3.49 (ddd, 1H, 5'-H), 3.45 (dd, 1H, 2'-H), 2.17 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ );

$J_{1',2'} = 9.6$ ,  $J_{\text{CH}_{2a}\text{C}_6\text{H}_5, \text{CH}_{2b}\text{C}_6\text{H}_5} = 11.0\text{-}12.4$  Hz;

$^{13}\text{C-NMR}$  (125.75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 140.5$  (C-3), 137.7, 137.3, 136.8 (4  $\text{C}_{\text{ar}}^i$ ), 127.4-126.9 (20  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 133.3 (C-5), 116.0 (C-4), 85.9 (C-3'), 82.6 (C-2'), 78.3 (C-5'), 77.4 (C-4'), 74.6, 74.1, 74.0, 72.5 (4  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 73.1 (C-1'), 68.2 (C-6'), 10.0 ( $\text{CH}_3$ );

Elementanalyse: ber. für  $\text{C}_{38}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_5$ : C 75.47, H 6.67, N 4.63; gef.: C 75.46, H 6.85, N 4.39;

MS (ESI):  $m/z$ : 627.3  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ , 605.4  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ;

$M_r$  ( $\text{C}_{38}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_5$ ): 604.29

**146:**

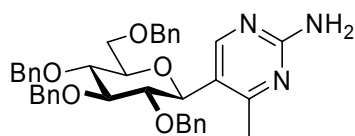
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.37$  (d, 1H, 5-H), 7.30-7.05 (m, 20H, 4  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5.97 (d, 1H, C-4), 4.82+4.78, 4.76+4.53, 4.71+4.42, 4.53+4.47 (4 dd, 8H, 4  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 3.62 (dd, 1H, 3'-H), 3.62-3.45 (m, 4H, 1'-, 4'-H, 6'-H<sub>2</sub>), 3.40 (ddd, 1H, 5'-H), 3.20 (dd, 1H, 2'-H), 3.05 (dd, 1H,  $\text{CH}_{2a}$ ), 2.81 (dd, 1H,  $\text{CH}_{2b}$ );

$J_{1',\text{CH}_{2a}} = 2.9$ ,  $J_{1',\text{CH}_{2b}} = 7.1$ ,  $J_{\text{CH}_{2a},\text{CH}_{2b}} = 15.5$ ,  $J_{1',2'} = 9.3$ ,  $J_{2',3'} = 9.2$ ,  $J_{3',4'} = 9.0$ ,

$J_{4',5'} = 9.6$ ,  $J_{5',6'} = 2.1$ , 4.8,  $J_{\text{CH}_{2a}\text{C}_6\text{H}_5, \text{CH}_{2b}\text{C}_6\text{H}_5} = 11.1\text{-}12.1$  Hz;

$^{13}\text{C-NMR}$  (125.75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 140.1$  (C-3), 137.4, 137.1, 136.9, 136.8 (4  $\text{C}_{\text{ar}}^i$ ), 127.5-127.0 (20  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 136.9 (C-5), 104.0 (C-4), 86.0 (C-3'), 79.6 (C-2'), 77.4 (C-5'), 77.3 (C-4'), 77.0 (C-1'), 74.5, 74.1, 74.0, 72.5 (4  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 67.2 (C-6'), 27.1 ( $\text{CH}_2$ );

$M_r$  ( $\text{C}_{38}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_5$ ): 604.29

**2-Amino-4-methyl-5-(2',3',4',6'-tetra-*O*-benzyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-pyrimidin (147)****147**

Umsetzung von **8** mit dem *Bredereck*-Reagenz und Guanidin nach **AVV 9** (Verdünnung des Rohproduktes mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 mL) als Cosolvenz, Waschen mit Wasser (15 mL), Trocknen der organischen Phase mit  $\text{MgSO}_4$  und Aufkonzentration vor der Säulen-chromatographie).

Ansatz: 1.07 g (1.85 mmol) **8**  
 1.68 mL (8.3 mmol) *tert*-Butoxybis(dimethylamino)methan  
 0.35 g Guanidin-Hydrochlorid in 7.5 mL einer 1 M NaOMe-Lösung  
 15 mL abs. Toluol  
 7 mL abs. MeOH

Ausbeute: 0.47 g (40%) **147** als farblose Kristalle  
 (Schmp.: 139°C,  $R_f$  = 0.21 in Cy/EtOAc = 1:1)

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.24 (s, 1H, 6-H), 7.25–7.10 (m, 20H, 4  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 4.86–4.84, 4.79+4.55, 4.52+4.45, 4.50+4.09 (m, 3 dd, 8H, 4  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 4.22 (d, 1H, 1'-H), 3.71 (dd, 1H, 3'-H), 3.66 (dd, 1H, 4'-H), 3.66–3.64 (m, 2H, 6'-H<sub>2</sub>), 3.47 (ddd, 1H, 5'-H), 3.45 (dd, 1H, 2'-H), 2.28 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ )  
 $J_{1',2'} = 9.6$ ,  $J_{2',3'} = 8.8$ ,  $J_{3',4'} = 8.1$ ,  $J_{4',5'} = 9.4$ ,  $J_{5',6'} = 2.4$ , 3.9,  $J_{\text{CH}_{2a}\text{C}_6\text{H}_5, \text{CH}_{2b}\text{C}_6\text{H}_5} = 10.8$ –12.2 Hz;

$^{13}\text{C-NMR}$  (125.75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 165.6 (C-2), 160.9 (C-4), 156.4 (C-6), 137.5, 137.2, 137.2, 136.3 (4  $\text{C}_{\text{ar}}^i$ ), 127.4–126.6 (20  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 119.9 (C-5), 86.1 (C-3'), 82.0 (C-2'), 80.3 (C-5'), 77.3 (C-4'), 75.7 (C-1'), 74.6, 74.5, 68.1, 67.9 (4  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 68.1 (C-6'), 21.1 ( $\text{CH}_3$ );

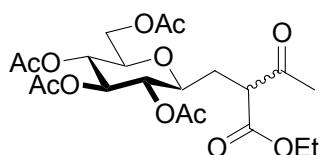
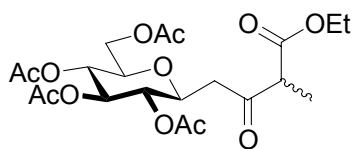
Elementanalyse: ber. für  $\text{C}_{39}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_5$ : C 74.14, H 6.54, N 6.65; gef.: C 72.95, H 6.46 N 5.62;

MS (ESI):  $m/z$ : 632.4  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ;

$M_r$  ( $\text{C}_{39}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_5$ ): 631.3

**(2*RS*)-5,6,7,9-Tetra-*O*-acetyl-2-acetyl-4,8-anhydro-2,3-didesoxy-D-glycero-D-gulo-nonansäureethylester (148),**

**(2*RS*)-6,7,8,10-Tetra-*O*-acetyl-2-methyl-5,9-anhydro-2,4-didesoxy-D-glycero-D-gulo-hex-3-ulonsäureethylester (149)**

**148****149**

Eine im Eisbad gekühlten Lösung von  **$\beta$ -2** (1.0 mmol) und  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (2.0 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) wird nach 10 min Diazoessigsäureethylester (2.0 mmol) hinzugefügt. Zweimal nach jeweils 1 h Rühren bei  $0^\circ\text{C}$  und RT gibt man erneut Diazoessigsäureethylester (1.0 mmol) hinzu, bis kein Edukt mehr nachzuweisen ist (DC-Kontrolle). Es wird mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung ( $2 \times 10$  mL) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und chromatographiert (Cy/EtOAc = 1:1).

Ansatz: 388 mg (1.0 mmol)  **$\beta$ -2**  
 428 mL (4.0 mmol) Diazoessigsäureethylester  
 0.24 mL (2.0 mmol) Bortrifluorid-ethyletherat  
 10 mL abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

Ausbeute: 133 mg (28%) **149** ( $R/S = 1:1$ ) als erstarrte gelbe Schmelze  
 ( $R_f = 0.47$ )  
 95 mg (20%) **148** ( $R/S = 1:1$ ) als gelblicher Sirup  
 ( $R_f = 0.42$ )

**148:**

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 5.11/5.09$  (dd, 1H, 6-H), 4.94 (dd, 1H, 7-H), 4.80 (dd, 1H, 5-H), 4.17-3.98 (m, 4H, 9-H<sub>2</sub>,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.74/3.68 (dd, 1H, 2-H), 3.59 (ddd, 1H, 8-H), 3.53-3.44 (m, 1H, 4-H), 2.27/2.24 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.09/2.09, 2.06/2.05, 2.02, 1.99 (4 s, 12H, 4  $\text{COCH}_3$ ), 2.04-1.87 (m, 2H, 3-H), 1.29/1.27 (t, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );

$$J_{2,3a} = 5.0, J_{2,3b} = 8.9, J_{4,5} = 9.5, J_{5,6} = 9.3, J_{6,7} = 9.5, J_{7,8} = 9.6, J_{\text{OCH}_2\text{CH}_3, \text{OCH}_2\text{CH}_3} = 7.1 \text{ Hz};$$

$^{13}\text{C}$ -NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 202.3/202.1 ( $\text{CHCOCH}_3$ ), 170.6, 170.3, 169.8, 169.8 (4  $\text{COCH}_3$ ), 169.5 (C-1), 75.9 (C-8), 75.8/75.4 (C-4), 73.7 (C-6), 71.9 (C-5), 68.7 (C-7), 62.4 (C-9), 61.6 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 55.9/55.0 (C-2), 29.8/29.5 (C-3), 29.7/28.8 ( $\text{CHCOCH}_3$ ), 20.7, 20.6 (4  $\text{COCH}_3$ ), 14.2/14.1 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );

Elementanalyse: ber. für  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_{12}$  (474.46): C 53.16, H 6.37; gef.: C 51.98, H 5.95.

MS (ESI):  $m/z$ : 497.2 [ $\text{M} + \text{Na}^+$ ];

$M_r$  ( $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_{12}$ ): 474.17

#### 149:

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.20/5.19 (dd, 1H, 7-H), 5.03 (dd, 1H, 8-H), 4.90 (dd, 1H, 6-H), 4.24-4.15, 4.06-3.99 (m, 3H, 5-H, 10-H<sub>2</sub>), 4.16 (q, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.67 (ddd, 1H, 9-H), 3.55/3.52 (q, 1H, 2-H), 2.92/2.84 (dd, 1H, 4-H<sub>a</sub>), 2.62/2.58 (dd, 1H, 4-H<sub>b</sub>), 2.05/2.04, 2.03, 2.02, 2.0 (4 s, 12H, 4  $\text{COCH}_3$ ) 1.33/1.32 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.27 (t, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );

$$J_{2,\text{CH}_3} = 7.1, J_{4a,4b} = 16.9, J_{4a,5} = 8.4, J_{4b,5} = 2.9, J_{5,6} = 9.6, J_{6,7} = 9.8, J_{7,8} = 9.4, J_{8,9} = 9.8, J_{9,10a} = 4.8, J_{9,10b} = 2.4, J_{\text{OCH}_2\text{CH}_3, \text{OCH}_2\text{CH}_3} = 7.1 \text{ Hz};$$

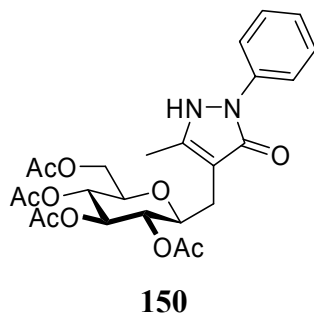
$^{13}\text{C}$ -NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 202.7/202.5 (C-3), 170.7, 170.3, 169.9, 169.7 (4  $\text{COCH}_3$ ), 170.0 (C-1), 75.9 (C-9), 74.2 (C-7), 73.8 (C-5), 71.7/71.6 (C-6), 68.6 (C-8), 62.2 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 61.6 (C-10), 53.8/53.6 (C-2), 43.7/43.3 (C-4), 20.7 (4  $\text{COCH}_3$ ), 14.2 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 12.5/12.4 ( $\text{CH}_3$ );

Elementanalyse: ber. für  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_{12}$  (474.46): C 53.16, H 6.37; gef.: C 52.75, H 6.24.

MS (ESI):  $m/z$ : 497.2 [ $\text{M} + \text{Na}^+$ ];

$M_r$  ( $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_{12}$ ): 474.17

**5-Methyl-2-phenyl-4-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosylmethyl)-(1*H*)-pyrazolin-3-on (150)**



Zu einer Lösung aus **148** (0.21 mmol) und PhNHNH<sub>2</sub>·HCl (0.28 mmol) in Chloroform (20 mL) wird *p*-TosOH hinzugegeben, bevor das Reaktionsgemisch für 4 d am indirekten Wasserabscheider erhitzt wird. Trotz nicht vollständigen Umsatzes extrahiert man die Lösung mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (2 × 10 mL), trocknet über MgSO<sub>4</sub> und trennt an Kieselgel auf.

Ansatz: 100 mg (0.21 mmol) **148**  
 40 mg (0.28 mmol) Phenylhydrazin-Hydrochlorid  
 40 mg *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat  
 20 mL CHCl<sub>3</sub>

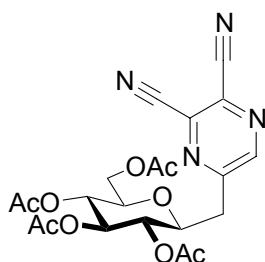
Ausbeute: 50 mg (28%) **150** als farbloser Sirup  
 (*R*<sub>f</sub> = 0.06 in Cy/EtOAc = 1:1)

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.83-7.77, 7.59-7.55, 7.32-7.24 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5.10 (dd, 1H, 3'-H), 4.97 (dd, 1H, 4'-H), 4.84 (dd, 1H, 2'-H), 4.08 (dd, 1H, 6'-H<sub>a</sub>), 4.04 (dd, 1H, 6'-H<sub>b</sub>), 3.65-3.58 (m, 2H, 1', 5'-H), 2.57 (dd, 1H, CH<sub>2a</sub>), 2.35 (dd, 1H, CH<sub>2b</sub>), 2.01 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.95, 1.94, 1.91, 1.90 (4 s, 12H, 4 COCH<sub>3</sub>);  
 $J_{1',2'} = 9.4$ ,  $J_{2',3'} = 9.7$ ,  $J_{3',4'} = 9.9$ ,  $J_{4',5'} = 9.8$ ,  $J_{5',6a'} = 4.9$ ,  $J_{5',6b'} = 2.6$ ,  $J_{6a',6b'} = 12.4$ ,  
 $J_{1',CH_{2a}} = 2.3$ ,  $J_{1',CH_{2b}} = 12.1$ ,  $J_{CH_{2a},CH_{2b}} = 15.4$  Hz;

<sup>13</sup>C-NMR (125.75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 169.6, 169.2, 168.7, 168.4 (4 COCH<sub>3</sub>), 160.0 (C-3), 158.1 (C-5), 147.6 (C<sup>i</sup><sub>ar</sub>), 127.9 (2 C<sup>m</sup><sub>ar</sub>), 124.1 (C-4), 121.8 (2 C<sup>o</sup><sub>ar</sub>), 117.8 (2 C<sup>p</sup><sub>ar</sub>), 74.5 (C-1',C-5'), 73.1 (C-3'), 70.4 (C-2'), 67.4 (C-4'), 61.1 (C-6'), 23.8 (CH<sub>2</sub>), 19.7, 19.7, 19.6, 19.5 (4 COCH<sub>3</sub>), 14.9 (CH<sub>3</sub>);

MS (ESI): *m/z*: 519.3 [M + H]<sup>+</sup>, 517.2 [M - H]<sup>-</sup>;

*M*<sub>r</sub> (C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>): 518.19

**5-(2',3',4',6'-Tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosylmethyl)-2,3-dicyanpyrazin (153)****153**

Nach der Ozonolyse von **129** (0.34 mmol) nach **AAV 6** gibt man Diaminomaleinsäuredinitril (0.75 mmol) bereits beim Auftauen hinzu, welches sich bei RT vollständig gelöst hat. Nun rührt man weitere 4 h, entfernt das Lösungsmittel i. Vak. und rotiert mit H<sub>2</sub>O (2 × 10 mL) ein. Nach Chromatographie (Cy/EtOAc = 1:1) erhält man beim Einengen ein kristallines Produkt.

Ansatz: 160 mg (0.34 mmol) **129**

80 mg (0.75 mmol) Diaminomaleinsäuredinitril und 20 mL abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

Ausbeute: 75 mg (47%) **153** als beige Kristalle

(Schmp.: 178°C;  $[\alpha]_D^{20} = -32.9$  ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>);  $R_f = 0.30$ )

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.75$  (s, 1H, 6-H), 5.15 (dd, 1H, 3'-H), 4.97 (dd, 1H, 4'-H), 4.88 (dd, 1H, 2'-H), 4.08 (dd, 1H, 6'-H<sub>a</sub>), 3.95 (dd, 1H, 6'-H<sub>b</sub>), 3.82 (ddd, 1H, 1'-H), 3.53 (ddd, 1H, 5'-H), 3.13-3.07 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.02, 1.96, 1.95, 1.94 (4 s, 12H, 4 COCH<sub>3</sub>);

$J_{1',CH_2} = 4.2, 7.8$ ,  $J_{1',2'} = 10.0$ ,  $J_{2',3'} = 9.4$ ,  $J_{3',4'} = 9.6$ ,  $J_{4',5'} = 9.6$ ,  $J_{5',6a'} = 5.4$ ,  $J_{5',6b'} = 2.3$ ,  $J_{6a',6b'} = 12.4$  Hz;

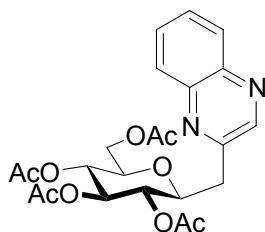
<sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 169.4, 169.2, 168.7, 168.4$  (4 COCH<sub>3</sub>), 156.5 (C-5), 147.7 (C-6), 132.0, 130.0 (C-2, C-3), 111.8, 111.7 (2 CN), 75.0, 74.9 (C-1', C-5'), 72.7 (C-3'), 70.4 (C-2'), 67.4 (C-4'), 60.9 (C-6'), 37.0 (CH<sub>2</sub>), 19.6-19.5 (4 COCH<sub>3</sub>);

Elementanalyse: ber. für C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>9</sub> (474.42): C 53.16, H 4.67, N 11.81; gef.: C 54.47, H 5.18, N 10.24.

MS (ESI):  $m/z$ : 497.1 [M + Na]<sup>+</sup>;

M<sub>r</sub> (C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>9</sub>): 474.14



**2-(2',3',4',6'-Tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosylmethyl)chinoxalin (154)****154**

Nach der Ozonolyse von **129** (1.0 mmol) nach **AAV 6** werden 1,2-Diaminobenzol (1.05 mmol) bereits beim Auftauen hinzugefügt. Nach weitere 4 h Rühren wird das LM evaporisiert und nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Cy/EtOAc = 1:1) ein kristallines Produkt erhalten.

Ansatz: 476 mg (1.0 mmol) **129**

114 mg (1.05 mmol) 1,2-Diaminobenzol

20 mL abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

Ausbeute: 150 mg (32%) **154** als beige Kristalle

(Schmp.: 149°C;  $[\alpha]_D^{20} = -33.1$  ( $c = 0.6$ , CHCl<sub>3</sub>);  $R_f = 0.26$ )

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.69 (s, 1H, 3-H), 8.02-7.94 (m, 2H, 5-, 8-H), 7.69-7.62 (m, 2H, 6-, 7-H), 5.16 (dd, 1H, 3'-H), 4.98, 4.97 (2 dd, 2H, 2'-, 4'-H), 4.10 (dd, 1H, 6'-H<sub>a</sub>), 3.95 (dt, 1H, 1'-H), 3.89 (dd, 1H, 6'-H<sub>b</sub>), 3.53 (ddd, 1H, 5'-H), 3.13 (d, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.97-1.94, 1.83 (4 s, 12H, 4 COCH<sub>3</sub>);

$J_{1',CH_2} = 6.1$ ,  $J_{1',2'} = 9.8$ ,  $J_{2',3'} = 9.6$ ,  $J_{3',4'} = 9.3$ ,  $J_{4',5'} = 9.5$ ,  $J_{5',6a'} = 5.6$ ,  $J_{5',6b'} = 2.3$ ,  $J_{6a',6b'} = 12.2$  Hz;

<sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 169.5, 169.2, 168.7, 168.4 (4 COCH<sub>3</sub>), 152.0 (C-2), 145.9 (C-3), 141.1, 140.4 (C-9, C-10), 129.0, 128.4, 128.2, 127.9 (C-5, C-6, C-7, C-8), 76.0 (C-1'), 74.7 (C-5'), 73.2 (C-3'), 71.0, 67.8 (C-2', C-4'), 61.1 (C-6'), 37.8 (CH<sub>2</sub>), 19.7, 19.6, 19.5, 19.4 (4 COCH<sub>3</sub>);

Elementanalyse: ber. für C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub> (474.46): C 58.22, H 5.52, N 5.90; gef.: C 58.41, H 5.74, N 5.56.

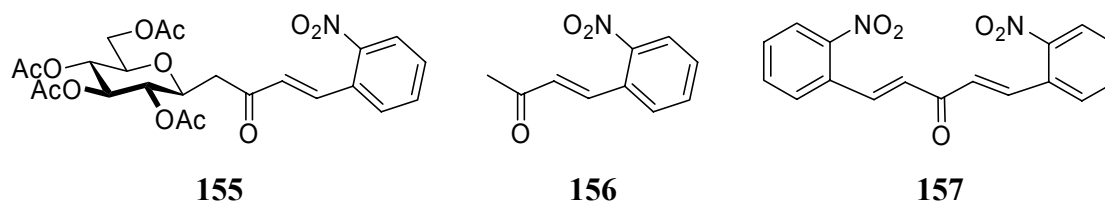
MS (FD):  $m/z$ : 474 [M<sup>+</sup>];

M<sub>r</sub> (C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>): 474.16

**(E)-5,6,7,9-Tetra-O-acetyl-1,1-(*ortho*-nitrobenzyliden)-4,8-anhydro-1,3-didesoxy-D-glycero-D-gulo-nonulose (155)**

**(E)-1,1-(*ortho*-Nitrobenzyliden)aceton (156)**

**(E,E)-bis[1,1-(*ortho*-Nitrobenzyliden)]-aceton (157)**



Aldolkondensation von  **$\beta$ -2** nach **AAV 10** (12 h) mit *ortho*-Nitrobenzaldehyd.

Ansatz: 776 mg (2.0 mmol)  **$\beta$ -2**  
 302 mg (2.0 mmol) *ortho*-Nitrobenzaldehyd  
 1.08 g (6.0 mmol) Ethylendiammoniumdiacetat  
 20 mL abs. Toluol

Ausbeute: 130 mg (25%) **156/157**  $\approx$  1:1 als gelblicher Feststoff  
 ( $R_f$  = 0.58 in Toluol/EtOAc = 3:1)  
 365 mg (35%) **155** als leicht gelblicher Sirup  
 ( $R_f$  = 0.26 in Toluol/EtOAc = 3:1)

#### **155:**

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.07 (dd, 1H, 4'-H), 8.0 (d, 1H, 1'-H), 7.66 (ddd, 1H, 6'-H), 7.65 (ddd, 1H, 7'-H), 7.57 (ddd, 1H, 5'-H), 6.61 (d, 1H, 1-H), 5.23 (dd, 1H, 6-H), 5.08 (dd, 1H, 7-H), 4.98 (dd, 1H, 5-H), 4.24 (dd, 1H, 9-H<sub>a</sub>), 4.12 (ddd, 1H, 4-H), 4.06 (dd, 1H, 9-H<sub>b</sub>), 3.72 (ddd, 1H, 8-H), 3.05 (dd, 1H, 3-H<sub>a</sub>), 2.74 (dd, 1 H, 3-H<sub>b</sub>), 2.04, 2.03, 2.02, 2.01 (4 s, 12H, 4 COCH<sub>3</sub>);

$J_{1,1'} = 16.1$ ,  $J_{3a,3b} = 16.3$ ,  $J_{3a,4} = 8.4$ ,  $J_{3b,4} = 3.4$ ,  $J_{4,5} = 9.9$ ,  $J_{5,6} = 9.4$ ,  $J_{6,7} = 9.5$ ,  $J_{7,8} = 9.4$ ,  $J_{8,9a} = 4.8$ ,  $J_{8,9b} = 2.2$ ,  $J_{9a,9b} = 12.4$ ,  $J_{4',5'} = 8.3$ ,  $J_{4',6'} = 1.1$ ,  $J_{5',6'} = 7.1$ ,  $J_{5',7'} = 1.8$ ,  $J_{6',7'} = 7.8$  Hz;

$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 194.7 (C-2), 169.6, 169.2, 168.9, 168.5 (4 COCH<sub>3</sub>), 147.5 (C-3' = C<sup>o</sup><sub>ar</sub>NO<sub>2</sub>), 138.1 (C-1'), 132.6 (C-6' = C<sup>m</sup><sub>ar</sub>), 129.7 (C-1), 129.7 (C-2' = C<sup>i</sup><sub>ar</sub>), 129.6 (C-5' = C<sup>p</sup><sub>ar</sub>), 128.1 (C-7' = C<sup>o</sup><sub>ar</sub>), 124.1 (C-4' = C<sup>m</sup><sub>ar</sub>), 74.8 (C-8),

73.2 (C-6), 73.1 (C-4), 70.7 (C-5), 67.5 (C-7), 61.0 (C-9), 41.7 (C-3), 19.7, 19.7, 19.6 (4 COCH<sub>3</sub>);

MS (ESI):  $m/z$ : 544.2 [M + Na]<sup>+</sup>;

M<sub>r</sub> (C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>12</sub>): 521.15

**156:**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.0 (dd, 1H, 4'-H), 7.9 (d, 1H, 1'-H), 7.59 (ddd, 1H, 6'-H), 7.58 (ddd, 1H, 7'-H), 7.49 (ddd, 1H, 5'-H), 6.50 (d, 1H, 1-H), 2.35 (s, 3H, 3-H<sub>2</sub>);

$J_{1,1'} = 16.3$ ,  $J_{4',5'} = 8.3$ ,  $J_{4',6'} = 0.6$ ,  $J_{5',6'} = 7.2$ ,  $J_{5',7'} = 2.1$ ,  $J_{6',7'} = 7.4$  Hz;

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 197.1 (C-2), 147.3 (C-3' = C<sup>o</sup><sub>ar</sub>NO<sub>2</sub>), 137.9 (C-1'), 132.7 (C-6' = C<sup>m</sup><sub>ar</sub>), 130.9 (C-1), 129.8 (C-2' = C<sup>i</sup><sub>ar</sub>), 129.4 (C-5' = C<sup>p</sup><sub>ar</sub>), 128.1 (C-7' = C<sup>o</sup><sub>ar</sub>), 124.1 (C-4' = C<sup>m</sup><sub>ar</sub>), 26.1 (C-3);

MS (ESI):  $m/z$ : 214.0 [M + Na]<sup>+</sup>;

M<sub>r</sub> (C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub>): 191.06

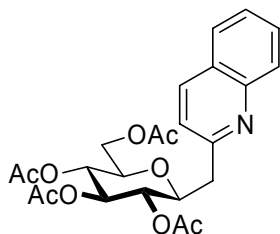
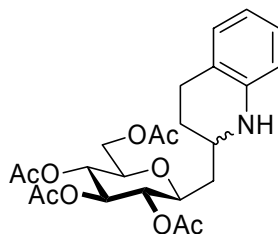
**157:**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.16 (d, 2H, 2 1'-H), 8.07 (dd, 2H, 2 4'-H), 7.74 (ddd, 2H, 2 6'-H), 7.69 (ddd, 2H, 2 7'-H), 7.58 (ddd, 2H, 2 5'-H), 6.99 (d, 2H, 2 1-H);

$J_{1,1'} = 15.9$ ,  $J_{4',5'} = 8.2$ ,  $J_{4',6'} = 1.2$ ,  $J_{5',6'} = 7.2$ ,  $J_{5',7'} = 2.0$ ,  $J_{6',7'} = 7.4$  Hz;

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 188.2 (C-2), 148.5 (2 C-3' = C<sup>o</sup><sub>ar</sub>NO<sub>2</sub>), 139.4 (2 C-1'), 134.1 (2 C-6' = C<sup>m</sup><sub>ar</sub>), 130.8 (2 C-2' = C<sup>i</sup><sub>ar</sub>), 130.6 (2 C-5' = C<sup>p</sup><sub>ar</sub>), , 129.6 (2 C-7' = C<sup>o</sup><sub>ar</sub>), 129.2 (2 C-1) 124.9 (C-4' = C<sup>m</sup><sub>ar</sub>);

M<sub>r</sub> (C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>): 324.07

**2-(2',3',4',6'-Tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosylmethyl)-chinolin (158)****(2*RS*)-2-(2',3',4',6'-Tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (159)****158****159**

Eine methanolische Lösung (70 mL) mit Chalcon **155** (0.25 mmol) und katalytischen Mengen Palladium auf Kohle wird über das Wochenende bei 30°C und 25 bar in einem Autoklav unter H<sub>2</sub>-Atmosphäre gerührt. Nach Filtration und Einengen i. Vak. wird säulenchromatographisch an Kieselgel (Toluol/EtOAc = 3:1) separiert.

Ansatz: 130 mg (0.25 mmol) **155**  
 10 mg Palladium auf Kohle (*w* = 10%)  
 70 mL abs. Methanol

Ausbeute: 12 mg (10%) **158** als Feststoff  
 (*R<sub>f</sub>* = 0.46)  
 95 mg (80%) **159** (*dr* = 3:2) als beiger Feststoff  
 (Schmp.: 116.3°C; *R<sub>f</sub>* = 0.28)

**158:**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.01 (dd, 1H, 8-H), 7.97 (dd, 1H, 4-H), 7.73 (dd, 1H, 5-H), 7.63 (ddd, 1H, 7-H), 7.44 (ddd, 1H, 6-H), 7.28 (dd, 1H, 3-H), 5.16 (dd, 1H, 3'-H), 5.0 (dd, 1H, 4'-H), 4.98 (dd, 1H, 2'-H), 4.11 (dd, 1H, 6'-H<sub>a</sub>), 4.04-3.98 (m, 1H, 1'-H), 3.91 (dd, 1H, 6'-H<sub>b</sub>), 3.55 (ddd, 1H, 5'-H), 3.14-3.05 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.0, 1.95, 1.93, 1.89 (4 s, 12H, 4 COCH<sub>3</sub>);

*J*<sub>3,4</sub> = 8.3, *J*<sub>5,6</sub> = 8.4, *J*<sub>5,7</sub> = 0.3, *J*<sub>6,7</sub> = 7.8, *J*<sub>6,8</sub> = 1.2, *J*<sub>7,8</sub> = 8.2, *J*<sub>1',2'</sub> = 9.8, *J*<sub>2',3'</sub> = 9.6, *J*<sub>3',4'</sub> = 9.5, *J*<sub>4',5'</sub> = 9.6, *J*<sub>5',6a'</sub> = 5.5, *J*<sub>5',6b'</sub> = 2.3, *J*<sub>6a',6b'</sub> = 12.2 Hz;

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 169.7, 169.6, 168.6, 168.5 (4 COCH<sub>3</sub>), 153.6 (C-2), 150.5 (C-9), 135.9 (C-4), 129.5 (C-7), 128.7 (C-8), 127.5 (C-5), 127.0 (C-10), 126.1

(C-6), 122.9 (C-3), 77.2 (C-1'), 74.4 (C-3', C-5'), 72.1 (C-2'), 68.8 (C-4'), 62.2 (C-6'), 41.3 (CH<sub>2</sub>), 20.8, 20.8, 20.7, 20.7 (4 COCH<sub>3</sub>);

MS (ESI):  $m/z$ : 496.2 [M + Na]<sup>+</sup>;

M<sub>r</sub> (C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>9</sub>): 473.19

**159:**

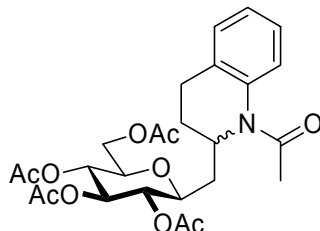
<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.95/6.96 (ddd, 1H, 7-H), 6.94/6.92 (dd, 1H, 5-H), 6.57/6.61 (ddd, 1H, 6-H), 6.49/6.50 (dd, 1H, 8-H), 5.18/5.20 (dd, 1H, 3'-H), 5.03/5.05 (dd, 1H, 4'-H), 4.88/4.98 (dd, 1H, 2'-H), 4.33/4.27 (dd, 1H, 6'-H<sub>a</sub>), 4.10/4.14 (dd, 1H, 6'-H<sub>b</sub>), 3.72-3.63 (m, 2H, 1'-, 5'-H), 3.47-3.40/3.59-3.53 (m, 1H, 2-H), 2.85-2.78/2.87-2.83 (m, 1H, 4-H<sub>a</sub>), 2.74-2.67 (m, 1H, 4-H<sub>b</sub>), 2.10/2.07, 2.05/2.03, 2.04/2.02, 2.0 (4 s, 12H, 4 COCH<sub>3</sub>), 1.93-1.85 (m, 1H, 3-H<sub>a</sub>), 1.78-1.73 (m, 1H, CH<sub>2a</sub>), 1.70-1.65 (m, 3H/2H, 3-H<sub>b</sub>, CH<sub>2</sub>/CH<sub>2b</sub>);  
 $J_{5,6} = 7.9$ ,  $J_{5,7} = 0.7$ ,  $J_{6,7} = 7.4$ ,  $J_{6,8} = 0.9$ ,  $J_{7,8} = 7.7$ ,  $J_{1',2'} = 9.8$ ,  $J_{2',3'} = 9.6$ ,  $J_{3',4'} = 9.5$ ,  $J_{4',5'} = 9.6$ ,  $J_{5',6a'} = 2.1/5.1$ ,  $J_{5',6b'} = 6.0/2.2$ ,  $J_{6a',6b'} = 12.3$  Hz;

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 169.7, 169.6, 168.6/168.7, 168.5 (4 COCH<sub>3</sub>), 143.4/143.0 (C-9), 128.1/128.3 (C-5), 125.8 (C-7), 119.5/120.1 (C-10), 115.8/116.3 (C-6), 113.1/113.4 (C-8), 77.4/74.7 (C-1'), 75.0/74.9 (C-5'), 73.1/73.3 (C-3'), 71.1/70.3 (C-2'), 67.6/67.5 (C-4'), 61.4/61.2 (C-6'), 50.0/46.5 (C-2), 36.8/36.3 (CH<sub>2</sub>), 28.1/27.6 (C-3), 25.4/24.9 (C-4), 19.8, 19.7, 19.7, 19.6 (4 COCH<sub>3</sub>);

MS (ESI):  $m/z$ : 500.3 [M + Na]<sup>+</sup>;

M<sub>r</sub> (C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>9</sub>): 477.20

**(2*RS*)-*N*-Acetyl-2-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (**160**)**



**160**

Peracetylierung von **159** nach **AAV 2** (3 h, RT) gefolgt von einer säulenchromatographischen Separation an Kieselgel (Cy/EtOAc = 3:1).

Ansatz: 48 mg (0.1 mmol) **159**

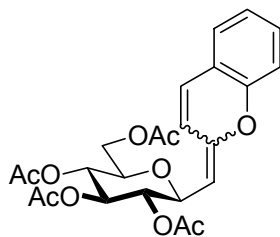
Ausbeute: 25 mg (48%) **160** (*dr* = 3:2) als bräunliches Pulver  
(*R<sub>f</sub>* = 0.10)

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.37-7.36 (m, 1H, 7-H), 7.12-7.11 (m, 3H, 5-, 6-, 8-H), 5.18/5.16 (dd, 1H, 3'-H), 5.03/5.02 (dd, 1H, 4'-H), 4.78/4.80 (dd, 1H, 2'-H), 4.27/4.07 (dd, 1H, 6'-H<sub>a</sub>), 4.13/3.95 (dd, 1H, 6'-H<sub>b</sub>), 3.67-3.63 (m, 1H, 5'-H), 3.42-3.35 (m, 1H, 1'-H), 3.42-3.35/3.67-3.63 (m, 1H, 2-H), 2.65-2.54 (m, 1H, 4-H<sub>a</sub>), 2.39-2.20 (m, 1H, 4-H<sub>b</sub>), 2.03 (s, 3H, NCOCH<sub>3</sub>), 2.10/2.07, 2.05/2.03, 2.04/2.02, 2.0 (4 s, 12H, 4 COCH<sub>3</sub>), 1.80-1.45 (m, 4H, 3-H<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>);  
 $J_{1',2'} = 9.8$ ,  $J_{2',3'} = 9.6$ ,  $J_{3',4'} = 9.5$ ,  $J_{4',5'} = 9.6$ ,  $J_{5',6a'} = 2.1/5.1$ ,  $J_{5',6b'} = 6.0/2.2$ ,  $J_{6a',6b'} = 12.3$  Hz;

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 175.1 (NCOCH<sub>3</sub>), 170.7, 170.4, 169.8, 169.6 (4 COCH<sub>3</sub>), 143.0 (C-9), 127.4/127.0 (C-5), 125.9 (C-7), 122.5 (C-10), 115.9 (C-6), 113.1/113.4 (C-8), 77.3/74.5 (C-1', C-5'), 75.8/75.6 (C-3'), 71.7/71.9 (C-2'), 68.6/68.4 (C-4'), 62.4/62.2 (C-6'), 49.4/47.5 (C-2), 33.7 (CH<sub>2</sub>), 31.7 (C-3), 25.7/23.7 (C-4), 23.1/23.0 (NCOCH<sub>3</sub>) 20.8, 20.8, 20.7, 20.6/20.5 (4 COCH<sub>3</sub>);

MS (ESI): *m/z*: 542.3 [M + Na]<sup>+</sup>;

*M<sub>r</sub>* (C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>10</sub>): 519.21

**(EZ)-2-(2',3',4',6'-Tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosylmethylen)-2*H*-chromen (162)****162**

Aldolkondensation von  $\beta$ -2 nach AAV 10 (18 h) mit Saliylaldehyd (nur 21% Umsatz).

Ansatz: 776 mg (2.0 mmol)  $\beta$ -2  
 244 mg (2.0 mmol) Salicylaldehyd  
 1.08 g (6.0 mmol) Ethylendiammoniumdiacetat  
 20 mL abs. Toluol

Ausbeute: 76 mg (8%) **162** als rötlicher Sirup  
 ( $R_f = 0.54$  in Toluol/EtOAc = 3:1)

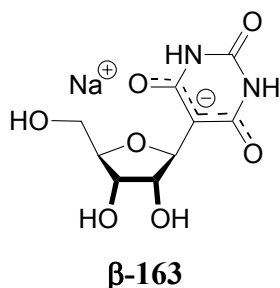
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.18$  (dd, 1H, 5-H), 7.03 (ddd, 1H, 7-H), 6.95 (ddd, 1H, 6-H), 6.93 (dd, 1H, 8-H), 6.47 (d, 1H, 4-H), 6.09 (dd, 1H, 3-H), 5.33 (dd, 1H, 3'-H), 5.11 (dd, 1H, 4'-H), 4.98 (dd, 1H, 2'-H), 4.62 (dd, 1H, 1'-H), 4.44 (d, 1H, CH), 4.27 (dd, 1H, 6'-H<sub>a</sub>), 4.13 (dd, 1H, 6'-H<sub>b</sub>), 3.81 (ddd, 1H, 5'-H), 2.08, 2.04, 2.02, 1.92 (4 s, 12H, 4  $\text{COCH}_3$ );

$J_{3,4} = 9.8$ ,  $J_{5,6} = 8.0$ ,  $J_{5,7} = 1.7$ ,  $J_{6,7} = 7.4$ ,  $J_{6,8} = 1.0$ ,  $J_{7,8} = 7.6$ ,  $J_{\text{CH},1'} = 8.9$ ,  $J_{1',2'} = 9.7$ ,  $J_{2',3'} = 9.5$ ,  $J_{3',4'} = 9.8$ ,  $J_{4',5'} = 9.9$ ,  $J_{5',6a'} = 4.7$ ,  $J_{5',6b'} = 2.2$ ,  $J_{6a',6b'} = 12.4$  Hz;

$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 169.8$ , 169.4, 168.9, 168.5 (4  $\text{COCH}_3$ ), 160.0 (C-9), 151.9 (C-2), 128.8 (C-5), 125.8 (C-7), 125.1 (C-4), 121.9 (C-6), 121.1 (C-3), 119.6 (C-10), 114.1 (C-8), 98.2 (CH), 74.6 (C-5'), 73.1 (C-3'), 71.6 (C-1'), 71.0 (C-2'), 67.7 (C-4'), 61.4 (C-6'), 19.8, 19.7, 19.7, 19.6 (4  $\text{COCH}_3$ );

MS (ESI):  $m/z$ : 497.2  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ;

$M_r$  ( $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_{10}$ ): 474.15

**Natrium-5-β-D-Ribofuranosylbarbiturat (β-163)**

Das Barbiturat (**166**) wird mit katalytischen Mengen  $\text{H}^+$ -Ionenaustauscher in Wasser (15 mL) 5 h bei Raumtemperatur gerührt, mit Natriumcarbonat (550 mg) versetzt, filtriert und durch Aufbringen auf Kieselgel säulenchromatographisch gereinigt ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O} = 5:5:1$ ).

Ansatz: 450 mg (1.4 mmol) **166**  
 200 mg Dowex<sup>®</sup> 50 WX8 (100-200 mesh),  $\text{H}^+$ -Form, praktisch  
 550 mg Natriumcarbonat  
 15 mL Wasser

Ausbeute: 320 mg (81%) **163** ( $\alpha/\beta \approx 1:10$ ) als orange Feststoff  
 ( $R_f = 0.23/0.18$ )

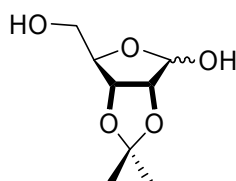
$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 4.45$  (dd, 1H, 2'-H), 4.38 (dd, 1H, 3'-H), 4.18-4.01 (m, 2H, 1'-H, 4'-H), 3.68-3.64 (m, 2H, 5'-H<sub>2</sub>);  
 $J_{1',2'} = 5.0$ ,  $J_{2',3'} = 0.1$ ,  $J_{3',4'} = 4.9$  Hz;

$^{13}\text{C}$ -NMR (125.75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 166.2$  (C-4, C-6), 154.6 (C-2), 82.1 (C-5), 80.1 (C-2'), 80.0 (C-3'), 75.1 (C-1', C-4'), 60.4 (C-5');

MS (ESI):  $m/z$ : 298.0  $[\text{M} + \text{K}]^+$ , 258.9  $[\text{M} - \text{Na}]^-$ ;

$M_r$  ( $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_2\text{NaO}_7$ ): 282.05



**2,3-*O*-Isopropyliden- $\alpha/\beta$ -D-ribofuranose (164)****164**

D-Ribose (**99**) (4.0 mmol) wird in trockenem Aceton (50 mL) suspendiert und unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre in Gegenwart von 4 Å Molekularsieb und saurem Ionenaustauscher bei RT 3 d gerührt. Nach Neutralisation mit NaHCO<sub>3</sub> und Filtration wird i. Vak. eingedunstet und der resultierende Sirup chromatographisch an Kieselgel (EtOAc/MeOH/H<sub>2</sub>O = 17:3:1) gereinigt oder direkt als Rohprodukt weiter umgesetzt.

Ansatz: 0.6 g (4.0 mmol) D-Ribose (**99**)  
 0.2 g Dowex<sup>®</sup> 50 WX8 (100-200 mesh), H<sup>+</sup>-Form, praktisch  
 50 mL trockenes Aceton

Ausbeute: 655 mg (86%) **164** als farbloser Sirup  
 (*R*<sub>f</sub> = 0.77)

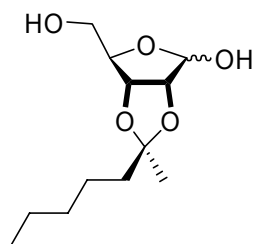
**2,3-*O*-Isopropyliden- $\beta$ -D-ribofuranose**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 5.40 (d, 1H, 1-H), 4.82 (dd, 1H, 3-H), 4.57 (dd, 1H, 2-H), 4.37 (ddd, 1H, 4-H), 3.73 (dd, 1H, 5-H<sub>a</sub>), 3.68 (dd, 1H, 5-H<sub>b</sub>), 1.48, 1.32 (2 s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>);

$J_{1,2} = 0.5$ ,  $J_{2,3} = 6.0$ ,  $J_{3,4} = 0.9$ ,  $J_{4,5a} = 2.5$ ,  $J_{4,5b} = 3.2$ ,  $J_{5a,5b} = 11.9$  Hz;

<sup>13</sup>C-NMR (125.75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 111.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 101.8 (C-1), 86.7 (C-4), 85.9 (C-2), 81.6 (C-3), 62.5 (C-5), 25.4, 23.8 (2 C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>);

*M*<sub>r</sub> (C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub>): 190.08

**2,3-*O*-(2'-Heptyliden)- $\alpha/\beta$ -D-ribofuranose (165)****165**

D-Ribose (**99**) (4.0 mmol) wird in 2-Heptanon (2 mL) und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) suspendiert und unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre in Gegenwart von 4 Å Molekularsieb und saurem Ionenaustauscher bei RT 16 h gerührt. Nach Neutralisation mit NaHCO<sub>3</sub> und Filtration wird i. Vak. eingengt und chromatographisch an Kieselgel (EtOAc/MeOH/H<sub>2</sub>O = 17:3:1) separiert.

Ansatz: 0.6 g (4.0 mmol) D-Ribose (**99**)  
 2 mL 2-Hexanon  
 0.2 g Dowex<sup>®</sup> 50 WX8 (100-200 mesh), H<sup>+</sup>-Form, praktisch  
 2 mL trockenes Dichlormethan

Ausbeute: 50 mg (5%) **165** als gelblicher Sirup  
 (*R*<sub>F</sub> = 0.87)

**2,3-*O*-(2'-Heptyliden)- $\beta$ -D-ribofuranose**

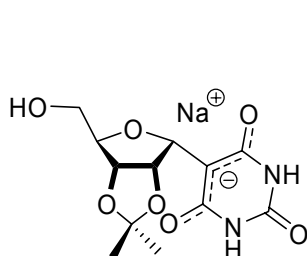
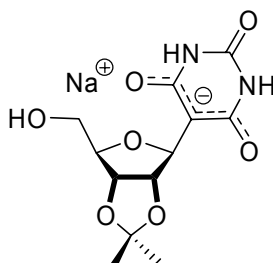
<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 5.34 (d, 1H, 1-H), 4.78 (dd, 1H, 3-H), 4.52 (dd, 1H, 2-H), 4.33 (ddd, 1H, 4-H), 3.67 (dd, 1H, 5-H<sub>a</sub>), 3.59 (dd, 1H, 5-H<sub>b</sub>), 1.65-1.60 (m, 2H, 3'-H), 1.37-1.32 (m, 2H, 4'-H), 1.36 (s, 3H, 1'-H), 1.25-1.16 (m, 6H, 5'-, 6'-H), 0.83 (t, 3H, 7'-H);

$J_{1,2} = 0.2$ ,  $J_{2,3} = 5.9$ ,  $J_{3,4} = 0.3$ ,  $J_{4,5a} = 7.1$ ,  $J_{4,5b} = 4.8$ ,  $J_{5a,5b} = 12.8$  Hz;

<sup>13</sup>C-NMR (125.75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 112.7 (C-2'), 102.0 (C-1), 86.8 (C-4), 85.7 (C-2), 80.5 (C-3), 62.7 (C-5), 38.0 (C-3'), 30.9 (C-5'), 22.1, 21.9 (C-1', C-4'), 21.6 (C-6'), 13.0 (C-7');

MS (ESI): *m/z*: 269.1 [M + Na]<sup>+</sup>, 251.1 [M – H<sub>2</sub>O + Na]<sup>+</sup>;

*M*<sub>r</sub> (C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>): 246.15

**Natrium-5-(2',3'-*O*-Isopropyliden- $\alpha$ -D-ribofuranosyl)barbiturat ( $\alpha$ -166)****Natrium-5-(2',3'-*O*-Isopropyliden- $\beta$ -D-ribofuranosyl)barbiturat ( $\beta$ -166)** **$\alpha$ -166** **$\beta$ -166**

Kondensation von 2,3-*O*-Isopropyliden-D-ribose (**164**) nach AAV **1** (5 h, 85% Umsatz), Abkühlung auf 4°C, tropfenweise Ansäuern mit 2 M HCl-Lösung (ca. 2.5 mL) auf pH 3 und Kristallisation bei 4°C über Nacht [oder säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel].

Ansatz: 475 mg (2.5 mmol) 2,3-*O*-Isopropyliden-D-ribose (**164**)

384 mg (3.0 mmol) Barbitursäure (**N14**)

550 mg (6.5 mmol) Natriumhydrogencarbonat

5 mL Wasser

Ausbeute: 270 mg (34%) **166** ( $\alpha/\beta = 2:5$ ) als farblose Kristalle

[451 mg (56%) **166** ( $\alpha/\beta \approx 1:2$ ) als kristallisierende Schmelze]

( $R_f = 0.26-0.13$ )

 **$\alpha$ -166:**

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 4.94$  (dd, 1H, 2'-H), 4.63 (dd, 1H, 3'-H), 4.46 (d, 1H, 1'-H), 4.19 (ddd, 1H, 4'-H), 3.83 (dd, 1H, 5'-H<sub>a</sub>), 3.57 (dd, 1H, 5'-H<sub>b</sub>), 1.57, 1.39 (2 s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>);

$J_{1',2'} = 9.6$ ,  $J_{2',3'} = 4.6$ ,  $J_{3',4'} = 4.2$ ,  $J_{4',5a'} = 5.8$ ,  $J_{4',5b'} = 10.9$ ,  $J_{5a',5b'} = 10.8$  Hz;

$^{13}\text{C-NMR}$  (125.75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 167.1$  (C-4, C-6), 151.6 (C-2), 110.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 85.7 (C-5), 75.9 (C-3'), 73.0 (C-2'), 72.4 (C-1'), 66.8 (C-5'), 64.9 (C-4'), 27.1, 25.1 (2 C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>);

MS (ESI):  $m/z$ : 345.1 [ $\text{M} + \text{Na}$ ]<sup>+</sup>;

$M_r$  (C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub>): 322.08

**$\beta$ -166:**

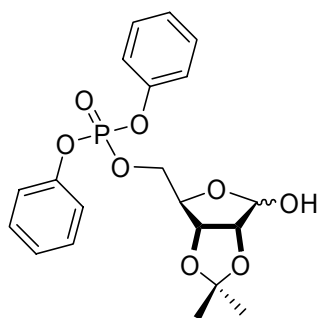
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  = 5.17 (dd, 1H, 2'-H), 5.09 (d, 1H, 1'-H), 4.82 (dd, 1H, 3'-H), 4.09 (ddd, 1H, 4'-H), 3.76 (dd, 1H, 5'-H<sub>a</sub>), 3.71 (dd, 1H, 5'-H<sub>b</sub>), 1.60, 1.39 (2 s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>);

$J_{1',2'} = 4.9$ ,  $J_{2',3'} = 6.4$ ,  $J_{3',4'} = 4.1$ ,  $J_{4',5a'} = 3.8$ ,  $J_{4',5b'} = 4.9$ ,  $J_{5a',5b'} = 12.0$  Hz;

$^{13}\text{C-NMR}$  (125.75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  = 166.9 (C-4, C-6), 153.7 (C-2), 114.9 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 86.7 (C-5), 83.7 (C-4'), 82.7 (C-2'), 82.4 (C-3'), 79.8 (C-1'), 62.7 (C-5'), 27.1, 25.1 (2  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ );

MS (ESI):  $m/z$ : 345.1  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ;

$M_r$  ( $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{NaO}_2$ ): 322.08

**5-*O*-Diphenyloxyphosphoryl-2,3-*O*-isopropyliden- $\alpha/\beta$ -D-ribofuranose (167)****167**

Phosphorylierung von 2,3-*O*-Isopropyliden-D-ribose (**164**) nach AAV 4.

Ansatz: 950 mg (5.0 mmol) 2,3-*O*-Isopropyliden-D-ribose (**164**)  
 2.06 mL (10.0 mmol) Diphenylchlorophosphat und 40 mL trockenes Pyridin

Ausbeute: 1.6 g (76%) **167** ( $\alpha/\beta = 1:3$ ) als farbloser Sirup  
 ( $R_f = 0.60$  in Cy /EtOAc = 1:1)

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.38\text{--}7.14$  (m, 10H, 2  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5.44 (d, 1H,  $1^\beta\text{-H}$ ), 5.25 (d, 1H,  $1^\alpha\text{-H}$ ), 4.63 (dd, 1H,  $3^\alpha\text{-H}$ ), 4.62 (dd, 1H,  $3^\beta\text{-H}$ ), 4.57 (dd, 1H,  $2^\beta\text{-H}$ ), 4.42 (dd, 1H,  $2^\alpha\text{-H}$ ), 4.40 (ddd, 1H,  $4^\alpha\text{-H}$ ), 4.38 (ddd, 1H,  $4^\beta\text{-H}$ ), 4.32 (ddd, 1H,  $5\text{-H}_a$ ), 4.23 (ddd, 1H,  $5\text{-H}_b$ ), 1.53, 1.31 (2 s, 6H, 2  $^\alpha\text{CH}_3$ ), 1.47, 1.29 (2 s, 6H, 2  $^\beta\text{CH}_3$ );

$J_{1,2}^\alpha = 4.0$ ,  $J_{1,2}^\beta = 0.1$ ,  $J_{2,3'}^\alpha = 6.5$ ,  $J_{2,3'}^\beta = 5.9$ ,  $J_{3',4'}^\alpha = 1.7$ ,  $J_{3',4'}^\beta = 0.3$ ,  $J_{4',5a'} = 7.6$ ,  $J_{4',5b'} = 6.8$ ,  $J_{5a',5b'} = 12.5$ ,  $^3J_{\text{P},5\text{-H}} = 10.3$  Hz;

$^{13}\text{C-NMR}$  (125.75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 150.4$  (d, 2  $\text{C}_{\text{ar}}^{\text{i}}$ ), 129.8 (4  $\text{C}_{\text{ar}}^{\text{m}}$ ), 125.5 (2  $\text{C}_{\text{ar}}^{\text{p}}$ ), 119.9 (d, 4  $\text{C}_{\text{ar}}^{\text{o}}$ ), 114.3 ( $^\alpha\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 112.6 ( $^\beta\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 103.1 ( $\text{C-1}^\beta$ ), 98.3 ( $\text{C-1}^\alpha$ ), 85.9 ( $\text{C-2}^\beta$ ), 84.8 (d, C-4), 81.3 ( $\text{C-3}^\beta$ ), 80.8 ( $\text{C-2}^\alpha$ ), 78.7 ( $\text{C-3}^\alpha$ ), 69.8 (d, C-5), 26.4, 24.9 (2  $^\beta\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 26.1, 24.6 (2  $^\alpha\text{C}(\text{CH}_3)_2$ );

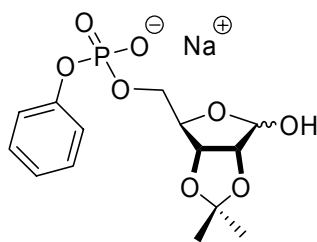
$^3J_{\text{P},\text{C-4}} = 6.8$ ,  $^2J_{\text{P},\text{C-5}} = 6.3$ ,  $^2J_{\text{P},\text{C}_{\text{ar}}^{\text{i}}} = 7.5$ ,  $^2J_{\text{P},\text{C}_{\text{ar}}^{\text{o}}} = 3.8$  Hz;

$^{31}\text{P-NMR}$  (202.45 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -10.74$  (s,  $^\beta\text{O-PO}(\text{OPh})_2$ ),  $-11.66$  (d,  $^\alpha\text{O-PO}(\text{OPh})_2$ );  
 $^2J_{\text{P},\text{C}} = 5.5$  Hz;

MS (ESI):  $m/z$ : 445.2  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ;

$M_r$  ( $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{O}_8\text{P}$ ): 422.11

### Natrium-5-*O*-Phenyloxyphosphoryl-2,3-*O*-isopropyliden- $\alpha/\beta$ -D-ribofuranosid (**169**)



**169**

Reaktionsführung nach **AAV 1** (1 h) mit phosphorylierter Isopropyliden-D-ribose **167**, allerdings ohne Zusatz einer *CH*-aciden Komponente [Kondensationsversuch nach **AAV 1** (50°C, 20 h) von **167** mit 1,3-Dimethylbarbitursäure und (80°C, 1 h) mit Barbitursäure].

Ansatz: 422 mg (1.0 mmol) **167**  
 168 mg (2.0 mmol) Natriumhydrogencarbonat und 10 mL Wasser

Ausbeute: 264 mg (72%) **169** ( $\alpha/\beta = 5:11$ ) als farbloser Sirup  
 [70 mg (19%) **169** ( $\alpha/\beta \approx 1:2$ )]  
 ( $R_f = 0.20$ )

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 7.44\text{--}7.38$ ,  $7.24\text{--}7.19$  (2 m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5.41 (d, 1H,  $1^\beta\text{-H}$ ), 5.38 (d, 1H,  $1^\alpha\text{-H}$ ), 4.70 (dd, 1H,  $3^\beta\text{-H}$ ), 4.67 (dd, 1H,  $3^\alpha\text{-H}$ ), 4.63 (dd, 1H,  $2^\beta\text{-H}$ ), 4.57 (dd, 1H,  $2^\alpha\text{-H}$ ), 4.30 (ddd, 1H,  $4^\beta\text{-H}$ ), 4.25 (ddd, 1H,  $4^\alpha\text{-H}$ ), 4.02 (ddd, 1H,  $5\text{-H}_a$ ), 3.99 (ddd, 1H,  $5\text{-H}_b$ ), 1.53, 1.34 (2 s, 6H,  $2^\alpha\text{CH}_3$ ), 1.48, 1.32 (2 s, 6H,  $2^\beta\text{CH}_3$ );

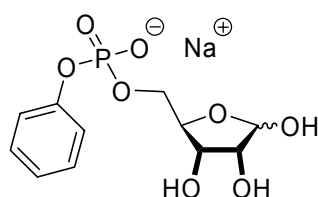
$J_{1,2}^\alpha = 4.0$ ,  $J_{1,2} = 0.1$ ,  $J_{2,3'}^\alpha = 6.3$ ,  $J_{2,3'} = 5.9$ ,  $J_{3',4'}^\alpha = 1.3$ ,  $J_{3',4'} = 1.0$ ,  $J_{4',5a'} = 5.9$ ,  $J_{4',5b'} = 6.8$ ,  $J_{5a',5b'} = 12.5$ ,  $^3J_{\text{P},5\text{-H}} = 10.3$  Hz;

$^{13}\text{C-NMR}$  (125.75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 154.5$  (d, 2  $\text{C}_{\text{ar}}^{\text{i}}$ ), 132.5 (4  $\text{C}_{\text{ar}}^{\text{m}}$ ), 127.0 (2  $\text{C}_{\text{ar}}^{\text{p}}$ ), 122.8 (d, 4  $\text{C}_{\text{ar}}^{\text{o}}$ ), 116.3 ( $^\alpha\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 115.7 ( $^\beta\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 104.8 ( $\text{C-1}^\beta$ ), 100.1 ( $\text{C-1}^\alpha$ ), 87.8 ( $\text{C-2}^\beta$ ), 87.1 (d,  $\text{C-4}$ ), 84.0 ( $\text{C-3}^\beta$ ), 83.6 ( $\text{C-2}^\alpha$ ), 81.5 ( $\text{C-3}^\alpha$ ), 69.0 (d,  $\text{C-5}$ ), 27.6, 24.5 (2  $^\alpha\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 28.1, 24.5 (2  $^\beta\text{C}(\text{CH}_3)_2$ );

$^3J_{\text{P},\text{C-4}} = 10.1$ ,  $^2J_{\text{P},\text{C-5}} = 5.0$ ,  $^2J_{\text{P},\text{C}_{\text{ar}}^{\text{i}}} = 7.5$ ,  $^3J_{\text{P},\text{C}_{\text{ar}}^{\text{o}}} = 3.8$  Hz;

MS (ESI):  $m/z$ : 391.0  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ , 345.0  $[\text{M} - \text{Na}]^-$ ;

$M_r$  ( $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NaO}_8\text{P}$ ): 368.06

**Natrium-5-*O*-Phenyloxyphosphoryl- $\alpha/\beta$ -D-ribofuranosid (170)****170**

Hydrogenolyse von **167** nach AAV 5 (10 bar, RT) [Versuch der Kondensation nach **AAV 1** (4 h) von **169** (0.5 mmol) mit 1,3-Dimethylbarbitursäure] {oder Reaktionsführung nach **AAV 1** mit phosphorylierter Isopropyliden-D-ribose **167** (1 mmol), allerdings ohne Zusatz einer *CH*-aciden Komponente}.

Ansatz: 844 mg (2.0 mmol) **167**  
 25 mg  $\text{PtO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (*Adam's* Katalysator)  
 15 mL abs. Methanol

Ausbeute: 648 mg (99%) **170** ( $\alpha/\beta = 1:10$ ) als farbloser Sirup  
 [43 mg (26%) **170** ( $\alpha/\beta = 1:1$ )]  
 {103 mg (31%) **170**}  
 ( $R_f = 0.07$ )

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 7.44\text{--}7.38$ ,  $7.25\text{--}7.20$  (2 m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5.28 (d, 1H,  $1^\alpha\text{-H}$ ), 4.58 (d, 1H,  $1^\beta\text{-H}$ ), 4.27–4.23 (m, 1H,  $5^\beta\text{-H}_a$ ), 4.20–4.05 (m, 4H,  $3^\alpha\text{-}$ , 4-H,  $5^\beta\text{-H}_b$ ,  $5^\alpha\text{-H}_2$ ), 3.88 (dd, 1H,  $2^\alpha\text{-H}$ ), 3.74 (dd, 1H,  $3^\beta\text{-H}$ ), 3.56 (dd, 1H,  $2^\beta\text{-H}$ );

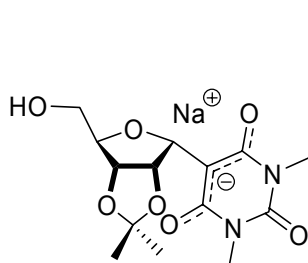
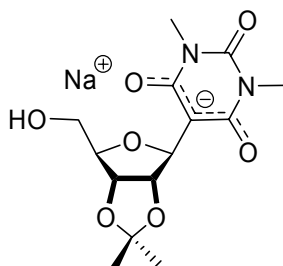
$J_{1,2}^\alpha = 3.6$ ,  $J_{1,2}^\beta = 7.7$ ,  $J_{2,3}^\alpha = 9.5$ ,  $J_{2,3}^\beta = 9.8$ ,  $J_{3,4}^\beta = 6.5$  Hz;

$^{13}\text{C-NMR}$  (125.75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 152.5$  ( $^\beta\text{C}_{\text{ar}}^{\text{i}}$ ), 152.4 ( $^\alpha\text{C}_{\text{ar}}^{\text{i}}$ ), 130.7 (2  $\text{C}_{\text{ar}}^{\text{m}}$ ) 125.4 ( $^\beta\text{C}_{\text{ar}}^{\text{p}}$ ), 125.3 ( $^\alpha\text{C}_{\text{ar}}^{\text{p}}$ ) 121.1 (2  $\text{C}_{\text{ar}}^{\text{o}}$ ), 97.5 ( $\text{C-1}^\beta$ ), 93.3 ( $\text{C-1}^\alpha$ ), 82.0 (d,  $\text{C-4}^\alpha$ ), 81.8 (d,  $\text{C-4}^\beta$ ), 72.6 ( $\text{C-2}^\beta$ ), 72.4 ( $\text{C-3}^\beta$ ), 70.9 ( $\text{C-3}^\alpha$ ), 69.3 ( $\text{C-2}^\alpha$ ), 68.7 (d,  $\text{C-5}^\beta$ ), 67.5 ( $\text{C-5}^\alpha$ );

$^3J_{\text{P,C-4}}^\alpha = 10.0$ ,  $^3J_{\text{P,C-4}}^\beta = 10.1$ ,  $^2J_{\text{P,C-5}}^\beta = 5.0$  Hz;

MS (ESI):  $m/z$ : 329.1  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , 305.0  $[\text{M} - \text{Na}]^-$ ;

$\text{M}_r$  ( $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NaO}_8\text{P}$ ): 328.03

**Natrium-*N,N'*-Dimethyl-5-(2',3'-*O*-isopropyliden- $\alpha$ -D-ribofuranosyl)barbiturat ( $\alpha$ -171)****Natrium-*N,N'*-Dimethyl-5-(2',3'-*O*-isopropyliden- $\beta$ -D-ribofuranosyl)barbiturat ( $\beta$ -171)** **$\alpha$ -171** **$\beta$ -171**

Kondensation von 2,3-*O*-Isopropyliden-D-ribose (**164**) nach **AAV 1** (5 h), Abkühlung auf 4°C, tropfenweise Ansäuern mit 2 M HCl-Lösung (ca. 2.5 mL) und chromatographische Reinigung an Kieselgel.

Ansatz: 475 mg (2.5 mmol) 2,3-*O*-Isopropyliden-D-ribose (**164**)  
 468 mg (3.0 mmol) 1,3-Dimethyl-barbitursäure (**N15**)  
 550 mg (6.5 mmol) Natriumhydrogencarbonat  
 10 mL Wasser

Ausbeute: 595 mg (68%) **171** ( $\alpha/\beta = 2:5$ ) als kristallisierende gelbliche Schmelze  
 ( $R_f = 0.25$ )

 **$\alpha$ -171:**

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 5.01$  (dd, 1H, 2'-H), 4.67 (dd, 1H, 3'-H), 4.63 (d, 1H, 1'-H), 4.20-4.15 (m, 1H, 4'-H), 3.83-3.73 (m, 2H, 5'-H<sub>2</sub>), 3.26 (s, 6H, 2 NCH<sub>3</sub>), 1.59, 1.42 (2 s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>);

$J_{1',2'} = 9.6$ ,  $J_{2',3'} = 4.6$ ,  $J_{3',4'} = 4.3$  Hz;

$^{13}\text{C-NMR}$  (125.75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 168.4$  (C-4, C-6), 154.2 (C-2), 108.8 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 86.5 (C-5), 75.9 (C-3'), 73.5 (C-1'), 72.8 (C-2'), 64.9 (C-4'), 62.2 (C-5'), 30.7 (2 NCH<sub>3</sub>), 28.7, 25.2 (2  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ );

MS (ESI):  $m/z$ : 373.1 [ $\text{M} + \text{Na}$ ]<sup>+</sup>, 351.1 [ $\text{M} - \text{Na} + \text{H}$ ]<sup>+</sup>, 327.1 [ $\text{M} - \text{Na}$ ]<sup>-</sup>;

$M_r$  ( $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{NaO}_2$ ): 350.11



**$\beta$ -171:**

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  = 5.26 (d, 1H, 1'-H), 5.19 (dd, 1H, 2'-H), 4.86 (dd, 1H, 3'-H), 4.11 (ddd, 1H, 4'-H), 3.78 (dd, 1H, 5'-H<sub>a</sub>), 3.73 (dd, 1H, 5'-H<sub>b</sub>), 3.25 (s, 6H, 2 NCH<sub>3</sub>), 1.63, 1.42 (2 s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>);

$J_{1',2'} = 4.4$ ,  $J_{2',3'} = 6.4$ ,  $J_{3',4'} = 4.6$ ,  $J_{4',5a'} = 3.8$ ,  $J_{4',5b'} = 5.1$ ,  $J_{5a',5b'} = 11.9$  Hz;

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 5.24 (d, 1H, 1'-H), 5.08 (dd, 1H, 2'-H), 4.78 (dd, 1H, 3'-H), 3.96 (ddd, 1H, 4'-H), 3.71 (dd, 1H, 5'-H<sub>a</sub>), 3.62 (dd, 1H, 5'-H<sub>b</sub>), 3.20 (s, 6H, 2 NCH<sub>3</sub>), 1.53, 1.30 (2 s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>);

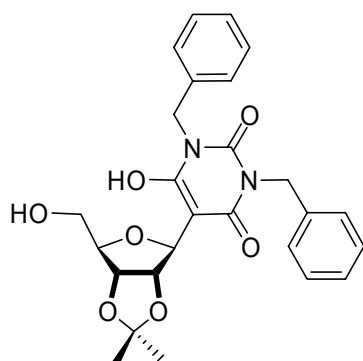
$J_{1',2'} = 4.6$ ,  $J_{2',3'} = 6.5$ ,  $J_{3',4'} = 6.0$ ,  $J_{4',5a'} = 3.1$ ,  $J_{4',5b'} = 3.9$ ,  $J_{5a',5b'} = 11.7$  Hz;

$^{13}\text{C-NMR}$  (125.75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  = 165.1 (C-4, C-6), 154.6 (C-2), 114.7 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 87.5 (C-5), 83.8 (C-4'), 83.2 (C-2'), 82.3 (C-3'), 80.8 (C-1'), 62.7 (C-5'), 28.2 (2 NCH<sub>3</sub>), 28.6, 25.1 (2  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ );

$^{13}\text{C-NMR}$  (125.75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 165.9 (C-4, C-6), 155.1 (C-2), 114.8 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 88.2 (C-5), 85.7 (C-4'), 85.2 (C-2'), 83.9 (C-3'), 83.0 (C-1'), 64.4 (C-5'), 28.6 (2 NCH<sub>3</sub>), 28.8, 26.6 (2  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ );

MS (ESI):  $m/z$ : 373.0  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ , 327.1  $[\text{M} - \text{Na}]^-$ ;

$M_r$  ( $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{NaO}_2$ ): 350.11

***N,N'*-Dibenzyl-5-(2',3'-*O*-isopropyliden- $\beta$ -D-ribofuranosyl)barbitursäure ( $\beta$ -172)** **$\beta$ -172**

Kondensation von 2,3-*O*-Isopropyliden-D-ribose (**164**) nach AAV **1** (6 h) und direkte zweimalige chromatographische Separation durch Aufziehen auf Kieselgel.

Ansatz: 3.05 g (16 mmol) 2,3-*O*-Isopropyliden-D-ribose (**164**)  
 5.24 g (17 mmol) 1,3-Dibenzyl-barbitursäure (**N16**)  
 1.60 g (19 mmol) Natriumhydrogencarbonat  
 100 mL Wasser/Methanol (3:1)

Ausbeute: 3.53 g (46%)  **$\beta$ -172** als oranger Feststoff  
 ( $R_f = 0.35$ )

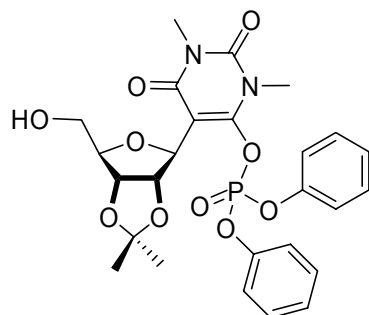
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 7.32\text{--}7.28$ ,  $7.26\text{--}7.22$ ,  $7.19\text{--}7.15$  (3 m, 10H, 2  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ),  
 5.29 (d, 1H, 1'-H), 5.18 (dd, 1H, 2'-H), 5.11 (d, 2H, 2  $\text{CH}_{2a}\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5.04 (d, 2H,  
 2  $\text{CH}_{2b}\text{C}_6\text{H}_5$ ), 4.82 (dd, 1H, 3'-H), 3.97 (ddd, 1H, 4'-H), 3.80 (dd, 1H, 5'-H<sub>a</sub>),  
 3.68 (dd, 1H, 5'-H<sub>b</sub>), 1.56, 1.34 (2 s, 6H, 2  $\text{CH}_3$ );  
 $J_{1',2'} = 4.7$ ,  $J_{2',3'} = 6.7$ ,  $J_{3',4'} = 4.7$ ,  $J_{4',5a'} = 2.4$ ,  $J_{4',5b'} = 4.1$ ,  $J_{5a',5b'} = 11.8$ ,  
 $J_{\text{CH}_{2a}\text{C}_6\text{H}_5, \text{CH}_{2b}\text{C}_6\text{H}_5} = 14.7$  Hz;

$^{13}\text{C-NMR}$  (125.75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 164.6$  (C-4, C-6), 153.7 (C-2), 138.9 (2 C<sup>i</sup><sub>ar</sub>), 128.6,  
 128.5 (4 C<sup>m</sup><sub>ar</sub>), 127.7 (4 C<sup>o</sup><sub>ar</sub>), 127.0 (2 C<sup>p</sup><sub>ar</sub>), 114.2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 86.6 (C-5), 84.2  
 (C-4'), 83.6 (C-1'), 82.0 (C-2'), 81.6 (C-3'), 62.5 (C-5'), 44.1 (2  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ),  
 27.5, 25.6 (2  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ );

MS (ESI):  $m/z$ : 519.4  $[\text{M} + \text{K}]^+$ , 479.1  $[\text{M} - \text{H}]^-$ ;

$M_r$  ( $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_8$ ): 480.19

***N,N'*-Dimethyl-diphenyloxyphosphoryl-5-(2',3'-*O*-isopropyliden- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-barbitursäure (**173**)**



**173**

Phosphorylierung von **171** nach **AAV 4**.

Ansatz: 875 mg (2.5 mmol) **171**  
 527  $\mu$ L (2.5 mmol) Diphenylchlorophosphat (DCP)  
 263  $\mu$ L (1.25 mmol) DCP  
 40 mL trockenes Pyridin

Ausbeute: 73 mg (5%) **173** als farbloser Sirup  
 ( $R_f = 0.82$ )

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.29\text{--}7.25$ ,  $7.17\text{--}7.11$ ,  $6.83\text{--}6.79$ ,  $6.76\text{--}6.73$  (4 m, 10H, 2  $\text{C}_6\text{H}_5$ ),  $4.89$  (dd, 1H, 3'-H),  $4.61$  (dd, 1H, 2'-H),  $4.07$  (d, 1H, 1'-H),  $4.06$  (ddd, 1H, 4'-H),  $3.75$  (dd, 1H, 5'-H<sub>a</sub>),  $3.63$  (dd, 1H, 5'-H<sub>b</sub>),  $3.24$ ,  $3.23$  (2 s, 6H, 2  $\text{NCH}_3$ ),  $1.40$ ,  $1.25$  (2 s, 6H, 2  $\text{CH}_3$ );

$J_{1',2'} = 3.4$ ,  $J_{2',3'} = 6.3$ ,  $J_{3',4'} = 3.4$ ,  $J_{4',5a'} = 3.2$ ,  $J_{4',5b'} = 3.4$ ,  $J_{5a',5b'} = 12.1$  Hz;

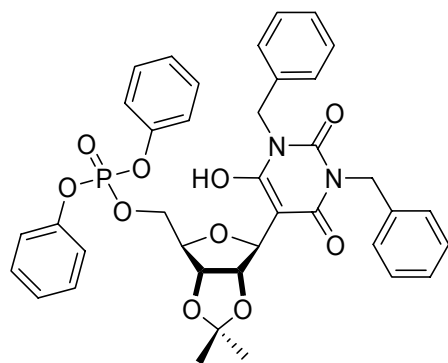
$^{13}\text{C-NMR}$  (125.75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 167.6$ ,  $167.1$  (C-4, C-6),  $162.5$ ,  $158.6$  (2  $\text{C}_{\text{ar}}^{\text{i}}$ ),  $155.0$  (C-2),  $128.9$ ,  $128.5$  (4  $\text{C}_{\text{ar}}^{\text{m}}$ ),  $119.3$ ,  $119.1$  (2  $\text{C}_{\text{ar}}^{\text{p}}$ ),  $114.3$  (4  $\text{C}_{\text{ar}}^{\text{o}}$ ),  $113.0$  ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ),  $88.3$  (C-1'),  $85.5$  (C-4'),  $79.8$  (C-2'),  $79.3$  (C-3'),  $76.9$  (C-5),  $61.5$  (C-5'),  $28.3$ ,  $28.2$  (2  $\text{NCH}_3$ ),  $26.3$ ,  $24.3$  (2  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ );

$^{31}\text{P-NMR}$  (202.45 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -17.28$  (s,  $\text{O-PO}(\text{OPh})_2$ );

MS (ESI):  $m/z$ :  $367.2$  [ $\text{M} - \text{PO}(\text{OPh})_2 + \text{H}$ ] $^+$ ,  $599.2$  [ $\text{M} + \text{K}$ ] $^+$ ;

$M_r$  ( $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{P}$ ): 560.16

***N,N'*-Dibenzyl-5-(5'-*O*-diphenyloxyphosphoryl-2',3'-*O*-isopropyliden- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-barbitursäure (174)**



**174**

Phosphorylierung von  $\beta$ -172 nach AAV 4 und mit zusätzlicher Säulenchromatographie (Cy/EtOAc = 2:1).

Ansatz: 960 mg (2.0 mmol)  $\beta$ -172

1.26 mL (6.0 mmol) Diphenylchlorophosphat (DCP)

0.84 mL (4.0 mmol) DCP

10 mL trockenes Pyridin

Ausbeute: 142 mg (10%) **x63** als farbloses Pulver

( $R_f$  = 0.90 und 0.25)

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.42-7.17 (m, 20H, 2  $\text{C}_6\text{H}_5$ , 2  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5.47 (s, 1H, 1'-H), 5.30, 5.09 (d, 1H, 2  $\text{CH}_{2a}\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5.04, 4.69 (d, 1H, 2  $\text{CH}_{2b}\text{C}_6\text{H}_5$ ), 4.74 (d, 1H, 2'-H), 4.49 (d, 1H, 3'-H), 4.21 (dd, 1H, 4'-H), 4.15 (dd, 1H, 5'-H<sub>a</sub>), 3.50 (dd, 1H, 5'-H<sub>b</sub>), 1.43, 1.24 (2 s, 6H, 2  $\text{CH}_3$ );  
 $J_{2',3'} = 5.9$ ,  $J_{4',5a'} = 2.3$ ,  $J_{4',5b'} = 0.6$ ,  $J_{5a',5b'} = 12.5$ ,  $J_{\text{CH}_{2a}\text{C}_6\text{H}_5, \text{CH}_{2b}\text{C}_6\text{H}_5} = 14.8$ , 13.7 Hz;

$^{13}\text{C-NMR}$  (125.75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 160.3 (C-4, C-6), 158.7 (C-2), 149.6 (2  $\text{C}_{\text{ar,Ph}}^i$ ), 135.8, 135.6 (2  $\text{C}_{\text{ar,Bn}}^i$ ), 128.8, 126.3 (4  $\text{C}_{\text{ar,Bn}}^m$ ), 128.1, 127.9 (4  $\text{C}_{\text{ar,Bn}}^o$ ), 127.4 (4  $\text{C}_{\text{ar,Ph}}^m$ ), 126.9, 126.7 (2  $\text{C}_{\text{ar,Bn}}^p$ ), 124.4 (2  $\text{C}_{\text{ar,Ph}}^p$ ), 119.1, 119.0 (4  $\text{C}_{\text{ar,Ph}}^o$ ), 111.5 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 99.1 (C-5), 85.3 (C-3'), 81.8 (C-4'), 80.8 (C-2'), 78.2 (C-1'), 75.7 (C-5'), 45.2, 44.2 (2  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 25.2, 23.7 (2  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ );

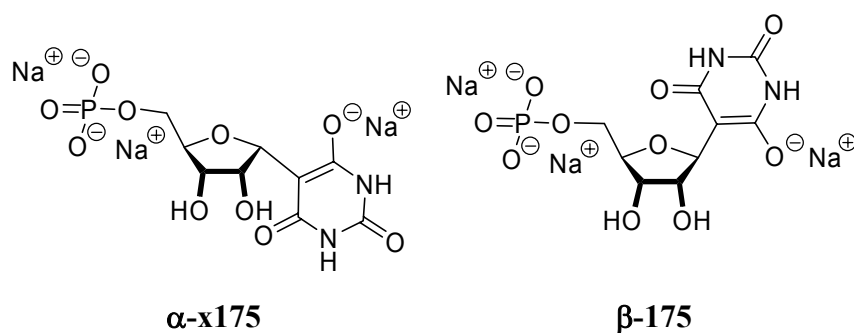
$^{31}\text{P-NMR}$  (202.45 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -10.25 (s, O-PO(OPh)<sub>2</sub>);

MS (ESI):  $m/z$ : 751.3  $[M + K]^+$ , 711.1  $[M - H]^-$ ;

$M_r$  ( $C_{38}H_{37}N_2O_{10}P$ ): 712.22

**Trinatrium-5-(5'-*O*-phosphat- $\alpha$ -D-ribofuranosyl)barbiturat ( $\alpha$ -175)**

**Trinatrium-5-(5'-*O*-phosphat- $\beta$ -D-ribofuranosyl)barbiturat ( $\beta$ -175)**



Kondensation von Dinatrium-D-Ribose-5-phosphat (**181**) nach **AAV 1** (4 h).

Ansatz: 50 mg (0.20 mmol) Dinatrium-D-Ribose-5-phosphat (**181**)

32 mg (0.25 mmol) Barbitursäure (**N14**) (pH 8)

63 mg (0.75 mmol)  $NaHCO_3$

2 mL Wasser

Ausbeute: 28 mg (35%)  $\alpha/\beta$ -175 ( $\alpha/\beta = 3:1$ ) anhand der NMR-Spektren neben **181**

(35%,  $\alpha/\beta = 3:1$ ) und **184** (8%,  $dr = 4:3$ ) ermittelt

( $R_f \approx 0.10$  in  $n$ -BuOH/AC/ $Ac_2O$ / $H_2O = 35:35:7:23$ )

**$\alpha$ -175:**

$^1H$ -NMR (500 MHz,  $D_2O$ ):  $\delta = 4.71$  (d, 1H, 1'-H), 4.56 (dd, 1H, 2'-H), 4.11 (dd, 1H, 3'-H), 3.86-3.78 (m, 2H, 4'-H, 5'-H<sub>a</sub>), 3.72 (ddd, 1H, 5'-H<sub>b</sub>);

$J_{1',2'} = 6.0$ ,  $J_{2',3'} = 6.1$ ,  $J_{3',4'} = 6.2$ ,  $J_{4',5b'} = 4.5$ ,  $J_{5a',5b'} = 9.9$ ,  $^3J_{P,5-H} = 10.0$  Hz;

$^{13}C$ -NMR (125.75 MHz,  $D_2O$ ):  $\delta = 167.0$  (C-4, C-6), 153.7 (C-2), 86.1 (C-5), 81.8 (d, C-4'), 79.2 (C-1'), 71.5 (C-2', C-3'), 64.7 (d, C-5');

$^3J_{P,C-4} = 7.5$ ,  $^2J_{P,C-5} = 2.5$  Hz;

$^{31}P$ -NMR (202.45 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = +2.65$  (s, O-PO(ONa)<sub>2</sub>);

gsHMBC: 1'-H  $\Leftrightarrow$  C-2', C-4, C-5, C-6; 2'-H  $\Leftrightarrow$  C-1', C-5;

gsNOESY: 1'-H  $\neq$  3'-H; selective TOCSY (1'-H);

$M_r$  (C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>Na<sub>3</sub>O<sub>9</sub>P): 406.98

**$\beta$ -175:**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 5.23 (d, 1H, 1'-H), 4.22-4.17 (m, 2H, 2'-, 3'-H), 4.04-3.98 (m, 1H, 4'-H), 3.89-3.85 (m, 1H, 5'-H<sub>a</sub>), 3.80-3.75 (m, 1H, 5'-H<sub>b</sub>);

$J_{1',2'} = 4.2$ ,  $J_{2',3'} = 6.2$  Hz;

<sup>13</sup>C-NMR (125.75 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 167.7 (C-4, C-6), 153.4 (C-2), 86.1 (C-5), 75.8 (C-1'), 80.5 (d, C-4'), 75.8 (C-2'), 74.9 (C-3'), 62.5 (d, C-5');

$^3J_{P,C-4} = 7.5$ ,  $^2J_{P,C-5} = 3.7$  Hz;

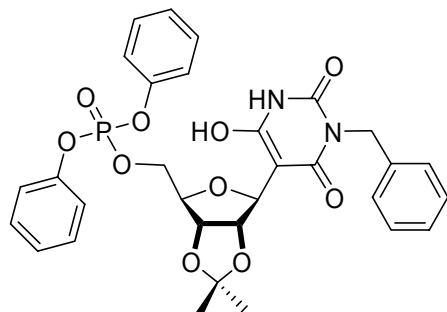
<sup>31</sup>P-NMR (202.45 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = +3.07 (s, O-PO(ONa)<sub>2</sub>);

gsHMBC: 1'-H  $\Leftrightarrow$  C-4, C-5, C-6;

gsNOESY: 1'-H  $\Leftrightarrow$  3'-H; selective TOCSY (1'-H);

$M_r$  (C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>Na<sub>3</sub>O<sub>9</sub>P): 406.98

***N*-Benzyl-5-(5'-*O*-diphenyloxyphosphoryl-2',3'-*O*-isopropyliden- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-barbitursäure ( $\beta$ -176)**



**176**

Hydrogenolyse von **174** nach **AAV 5** (5 d, 15 bar, RT).

Ansatz: 28 mg (0.04 mmol) **174**  
 3 mg Palladium auf Kohle ( $w = 10\%$ )  
 10 mL Methanol  
 Ausbeute: 24 mg (97%) **176** als farbloser Sirup  
 ( $R_f = 0.78$  in EtOAc/MeOH/H<sub>2</sub>O = 17:3:1)

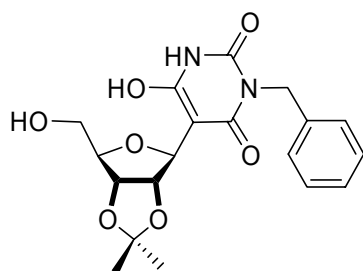
<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 7.33$ -7.10 (m, 15H, 2 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5.39 (s, 1H, 1'-H), 4.98 (d, 1H, CH<sub>2a</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4.94 (d, 1H, CH<sub>2b</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4.80 (d, 1H, 2'-H), 4.49 (d, 1H, 3'-H), 4.42 (dd, 1H, 5'-H<sub>a</sub>), 4.29 (dd, 1H, 4'-H), 4.10 (dd, 1H, 5'-H<sub>b</sub>), 1.43, 1.25 (2 s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>);  
 $J_{2',3'} = 5.8$ ,  $J_{4',5a'} = 2.3$ ,  $J_{4',5b'} = 0.2$ ,  $J_{5a',5b'} = 12.7$ ,  $J_{CH_{2a}C_6H_5, CH_{2b}C_6H_5} = 14.2$ , 13.7 Hz;

<sup>13</sup>C-NMR (125.75 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 163.1$ , 160.3 (C-4, C-6), 158.7 (C-2), 151.6 (2 C<sup>i</sup><sub>ar,Ph</sub>), 138.4 (C<sup>i</sup><sub>ar,Bn</sub>), 131.6 (4 C<sup>m</sup><sub>ar,Ph</sub>), 130.3 (2 C<sup>m</sup><sub>ar,Bn</sub>), 130.0 (2 C<sup>o</sup><sub>ar,Bn</sub>), 129.3 (C<sup>p</sup><sub>ar,Bn</sub>), 127.4 (2 C<sup>p</sup><sub>ar,Ph</sub>), 121.7, 121.6 (4 C<sup>o</sup><sub>ar,Ph</sub>), 114.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 99.5 (C-5), 88.0 (C-3'), 85.0 (C-4'), 83.2 (C-2'), 80.8 (C-1'), 78.1 (C-5'), 45.8 (CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 27.6, 26.1 (2 C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>);

<sup>31</sup>P-NMR (202.45 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = -12.61$  (s, O-PO(OPh)<sub>2</sub>);

MS (ESI):  $m/z$ : 623.3 [M + H]<sup>+</sup>;

M<sub>r</sub> (C<sub>31</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>P): 622.17

***N*-Benzyl-5-(2',3'-*O*-isopropyliden- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-barbitursäure (177)****177**

Hydrogenolyse von **174** nach **AAV 5** (3 d, 60 bar, 50°C).

Ansatz: 28 mg (0.04 mmol) **174**  
 3 mg Palladium auf Kohle ( $w = 10\%$ )  
 10 mL Methanol

Ausbeute: 10 mg (67%) **177** als farbloser Sirup  
 ( $R_f = 0.72$  in EtOAc/MeOH/H<sub>2</sub>O = 17:3:1 und 0.12 in Cy/EtOAc = 1:1)

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.45$ - $7.39$ ,  $7.24$ - $7.17$  (2 m, 5H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5.47 (s, 1H, 1'-H), 4.99 (s, 2H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4.76 (d, 1H, 2'-H), 4.48 (d, 1H, 3'-H), 4.38 (dd, 1H, 5'-H<sub>a</sub>), 4.32 (dd, 1H, 4'-H), 4.08 (dd, 1H, 5'-H<sub>b</sub>), 1.46, 1.25 (2 s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>);

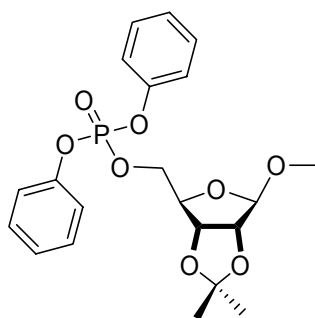
$J_{2',3'} = 5.8$ ,  $J_{4',5a'} = 2.1$ ,  $J_{4',5b'} = 0.2$   $J_{5a',5b'} = 12.5$  Hz;

<sup>13</sup>C-NMR (125.75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 168.5$  (C-6), 166.1 (C-4), 157.1 (C-2), 135.5 (C<sup>i</sup><sub>ar</sub>), 128.1 (2 C<sup>m</sup><sub>ar</sub>), 127.4 (2 C<sup>o</sup><sub>ar</sub>), 126.5 (C<sup>p</sup><sub>ar</sub>), 110.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 82.1 (C-3'), 80.3 (C-4'), 78.4 (C-2'), 78.0 (C-5), 77.7 (C-1'), 76.2 (C-5'), 43.2 (2 CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 24.7, 22.6 (2 C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>);

MS (ESI):  $m/z$ : 371.1 [M - H<sub>3</sub>O]<sup>+</sup>;

$M_r$  (C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>): 390.14



**Methyl-5-*O*-diphenyloxyphosphoryl-2,3-*O*-isopropyliden-β-D-ribofuranosid (179)****179**

Phosphorylierung von Methyl-2,3-*O*-isopropyliden-β-D-ribofuranosid nach **AAV 4** und Kristallisation bei RT über mehrere Tage aus MeOH/H<sub>2</sub>O = 2:1 (15 mL).

**Ansatz:** 520 mg (2.5 mmol) Methyl-2,3-*O*-isopropyliden-β-D-ribofuranosid (**178**)  
 527 μL (2.5 mmol) Diphenylchlorophosphat (DCP)  
 263 μL (1.25 mmol) DCP  
 40 mL trockenes Pyridin

**Ausbeute:** 991 mg (91%) **179** als farblose nadelige Kristalle  
 (Schmp.: MeOH/H<sub>2</sub>O: 62°C; *R*<sub>f</sub> = 0.63 in Cy/EtOAc = 1:1)

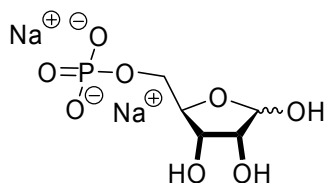
<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO): δ = 7.38-7.34, 7.26-7.17 (2 m, 10H, 2 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4.95 (d, 1H, 1-H), 4.62 (dd, 1H, 3-H), 4.55 (dd, 1H, 2-H), 4.35 (ddd, 1H, 4-H), 4.22 (ddd, 1H, 5-H<sub>a</sub>), 4.20 (ddd, 1H, 5-H<sub>b</sub>), 3.26 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.45, 1.28 (2 s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>); *J*<sub>1,2</sub> = 0.1, *J*<sub>2,3</sub> = 6.0, *J*<sub>3,4</sub> = 0.4, *J*<sub>4,5a</sub> = 7.6, *J*<sub>4,5b</sub> = 6.8, *J*<sub>5a,5b</sub> = 12.5, <sup>3</sup>*J*<sub>P,5-H</sub> = 10.3 Hz;

<sup>13</sup>C-NMR (125.75 MHz, DMSO): δ = 150.2 (d, 2 C<sup>i</sup><sub>ar</sub>), 129.8 (4 C<sup>m</sup><sub>ar</sub>), 125.4 (2 C<sup>p</sup><sub>ar</sub>), 119.9 (d, 4 C<sup>o</sup><sub>ar</sub>), 112.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 109.2 (C-1), 84.7 (C-2), 84.3 (d, C-4), 81.1 (C-3), 68.5 (d, C-5), 54.8 (OCH<sub>3</sub>), 26.3, 24.8 (2 C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); <sup>3</sup>*J*<sub>P,C-4</sub> = 8.8, <sup>2</sup>*J*<sub>P,C-5</sub> = 6.3, <sup>2</sup>*J*<sub>P,C<sup>i</sup><sub>ar</sub></sub> = 7.5, <sup>3</sup>*J*<sub>P,C<sup>o</sup><sub>ar</sub></sub> = 3.8 Hz;

<sup>31</sup>P-NMR (202.45 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -11.50 (s, O-PO(OPh)<sub>2</sub>);

MS (ESI): *m/z*: 449.1 [M + Na]<sup>+</sup>;

*M*<sub>r</sub> (C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>O<sub>8</sub>P): 436.13

**Dinatrium-5-*O*-phosphat- $\alpha/\beta$ -D-ribofuranose (180)****180** ( $\alpha/\beta = 5:12$ )( $R_f = 0.22$  in  $n$ -BuOH/AC/Ac<sub>2</sub>O/H<sub>2</sub>O = 35:35:7:23 )mit MeOH ( $w = 4.8\%$ ) und EtOH ( $w = 2.9\%$ ) verunreinigt

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta = 5.33$  (br, 1H, 1 <sup>$\alpha$</sup> -H), 5.17 (br, 1H, 1 <sup>$\beta$</sup> -H), 4.25 (dd, 1H, 3 <sup>$\beta$</sup> -H), 4.19-4.11 (m, 1H, 2 <sup>$\alpha$</sup> -, 3 <sup>$\alpha$</sup> -, 4 <sup>$\alpha$</sup> -H), 4.02 (dd, 1H, 4 <sup>$\beta$</sup> -H), 3.9 (dd, 1H, 2 <sup>$\beta$</sup> -H), 3.90-3.83 (m, 1H, 5 <sup>$\beta$</sup> -H<sub>a</sub>), 3.83-3.85 (m, 3H, 5 <sup>$\beta$</sup> -H<sub>b</sub>, 5 <sup>$\alpha$</sup> -H<sub>2</sub>);

 $J_{2,3}^{\beta} = 5.2$ ,  $J_{3,4}^{\beta} = 5.3$ ,  $J_{4,5}^{\beta} = 4.3$ ;

<sup>13</sup>C-NMR (125.75 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta = 101.5$  (C-1 <sup>$\beta$</sup> ), 96.7 (C-1 <sup>$\alpha$</sup> ), 83.0 (d, C-4 <sup>$\alpha$</sup> ), 82.4 (d, C-4 <sup>$\beta$</sup> ), 75.8 (C-2 <sup>$\beta$</sup> ), 71.1 (C-2 <sup>$\alpha$</sup> , C-3 <sup>$\beta$</sup> ), 70.6 (C-3 <sup>$\alpha$</sup> ), 65.0 (d, C-5 <sup>$\beta$</sup> ), 64.2 (C-5 <sup>$\alpha$</sup> );

 $^3J_{P,C-4} = 7.5$ ,  $^2J_{P,C-5}^{\beta} = 2.5$  Hz;<sup>31</sup>P-NMR (202.45 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = +2.16$  (s, O-PO(ONa)<sub>2</sub>); $M_r$  (C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>Na<sub>2</sub>O<sub>8</sub>P): 273.98

**2,4-Hexandion (N3)**

Eine praktikable und kostengünstige Synthese stellt die Aldoladdition von Aceton an den Propionsäureethylester mit NaH in trockenem Diethylether (75%) dar.<sup>[138]</sup>

Ansatz: 306.4 g  $\equiv$  344.3 mL (3 mol) Propionsäureethylester  
 174.2 g  $\equiv$  220.6 mL (3 mol) Aceton  
 240 g (6 mol) NaH ( $w = 60\%$ )  
 580 g (3 mol) Kupfer(II)-acetat  
 1 L abs. Diethylether

Ausbeute: 71.7 g (21%) **N3** (Keto-/Enol-Form = 1:4)

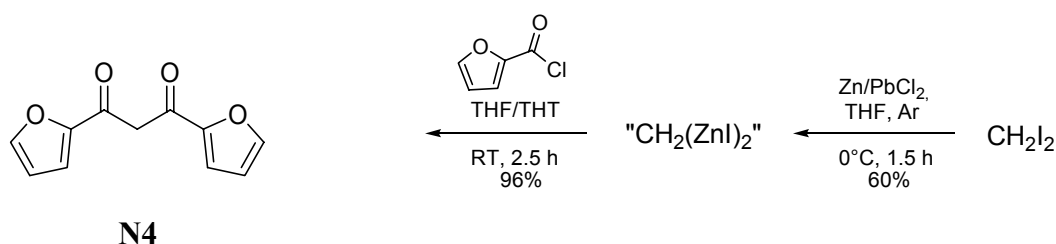
**Keto-N3:**

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.59$  (s, 2H, 3-H), 2.53 (q, 2H, 5-H), 2.24 (s, 3H, 1-H), 1.07 (t, 3H, 6-H);  
 $J_{5,6} = 7.2$  Hz;  
 $^{13}\text{C-NMR}$  (125.75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 205.1$  (C-4), 202.8 (C-2), 57.8 (C-3), 37.4 (C-5), 31.1 (C-1), 7.7 (C-6);

**Enol-N3:**

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 5.51$  (s, 1H, 3-H), 2.31 (q, 2H, 5-H), 2.09 (s, 3H, 1-H), 1.14 (t, 3H, 6-H);  
 $J_{5,6} = 7.6$  Hz;  
 $^{13}\text{C-NMR}$  (125.75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 195.7$  (C-2), 191.5 (C-4), 99.4 (C-3), 31.7 (C-5), 21.0 (C-1), 9.9 (C-6);

$M_r$  ( $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_2$ ): 114.07

**Di-2-furoylmethan (N4)**

*In situ* hergestelltes Bis(iodozink)methan (60%)<sup>[139]</sup> wird mit 2-Fuorylchlorid rasch zu **N4** (96%) umgesetzt.<sup>[140]</sup>

(Eine alternative Synthese stellt die Aldoladdition des 2-Furylmethylketons an den 2-Furoesäureethylester in Gegenwart von NaOMe (57%) dar.<sup>[300]</sup>)

Zur Reinigung wird das Produktgemisch chromatographisch an Kieselgel aufgetrennt (Cy/EtOAc = 1:1 und Cy/EtOAc = 1:2), die Produktfraktionen mit 2 M NaOH-Lösung. (3 × 150 mL) gewaschen, die wässrige Phase mit EtOAc (3 × 100 mL) extrahiert und die organischen Phasen vereinigt. Nach Trocknen (MgSO<sub>4</sub>) und Einengen wird der gelbbraune Sirup zu weiteren Umsetzungen verwendet.

Ansatz: 1.26 mL (15 mmol) Diiodmethan in 30 mL abs. THF  
 25.28 g (387 mmol) pulverisiertes Zink  
 0.043 g (0.15 mmol) Blei(II)-chlorid  
 (45 min Ultraschallbad)  
 12.56 mL (150 mmol) Diiodmethan in 300 mL abs. THF  
 10.1 mL (102 mmol) 2-Furoylchlorid in 300 mL THT/THF (5:1)  
 N<sub>2</sub>-Atmosphäre

Ausbeute: 6.76 g (32%) **N4** (Keto-/Enol-Form = 1:8)

**Keto-N4:**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.62 (dd, 1H, 5'-H), 7.29 (dd, 1H, 3'-H), 6.55 (dd, 1H, 4'-H), 4.35 (s, 2H, CH<sub>2</sub>);  
 $J_{3',4'} = 3.5$ ,  $J_{3',5'} = 0.7$ ,  $J_{4',5'} = 1.7$  Hz;  
<sup>13</sup>C-NMR (125.75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 186.6 (2 CO), 147.3 (C-2'), 147.1 (C-5'), 119.5 (C-3'), 112.2 (C-4'), 44.0 (CH<sub>2</sub>);

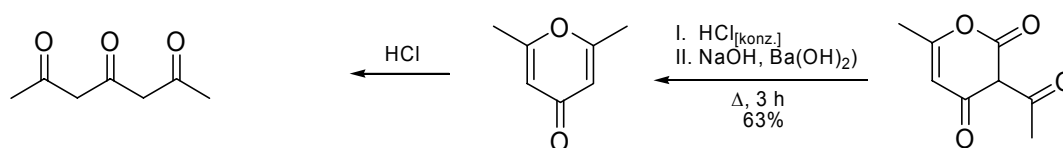
**Enol-N4:**

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.61$  (dd, 1H, 5'-H), 7.20 (dd, 1H, 3'-H), 6.65 (s, 1H, CH), 6.58 (dd, 1H, 4'-H);

$J_{3',4'} = 3.5$ ,  $J_{3',5'} = 0.5$ ,  $J_{4',5'} = 1.8$  Hz;

$^{13}\text{C-NMR}$  (125.75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 174.7$  (2 CO), 150.3 (C-2'), 146.2 (C-5'), 115.6 (C-3'), 112.6 (C-4'), 92.2 (CH);

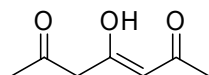
$M_r$  ( $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_4$ ): 204.04

**2,4,6-Heptantrion (N13)****N13**

Dehydracetsäure wird mit konzentrierter Salzsäure versetzt und liefert nach Decarboxylierung durch Zugabe von Bariumhydroxid das gelbe Barium-dimethylpyron-Präzipitat, das gelöst in HCl-Lösung mit Ether extrahiert wird.<sup>[149]</sup> Anstatt das Produkt zu destillieren, ist eine schonendere Isolierung durch eine kurze Kieselgelchromatographie (Cy/EtOAc 1:1) mit höheren Ausbeuten verbunden.

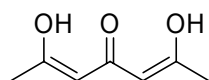
**Ansatz:** 50 g (0.3 mol) Dehydracetsäure  
 120 g (0.7 mol)  $\text{Ba}(\text{OH})_2$  in 250 mL Wasser  
 250 mL Salzsäure<sub>[konz.]</sub>  
 NaOH-Lösung ( $w = 10\%$ )  
 HCl-Lösung ( $w = 15\%$ )  
 100 mL Diethylether

**Ausbeute:** 14 g (33%) **N13** (Keto/Enol-Form = 3:1) als orange Kristalle  
 ( $R_f = 0.85$  in Cy/EtOAc = 1:1)

**Keto-N13:**

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.60 (s, 1H, 5-H), 3.41 (s, 2H, 3-H), 2.26 (s, 3H, 7-H), 2.09 (s, 3H, 1-H);

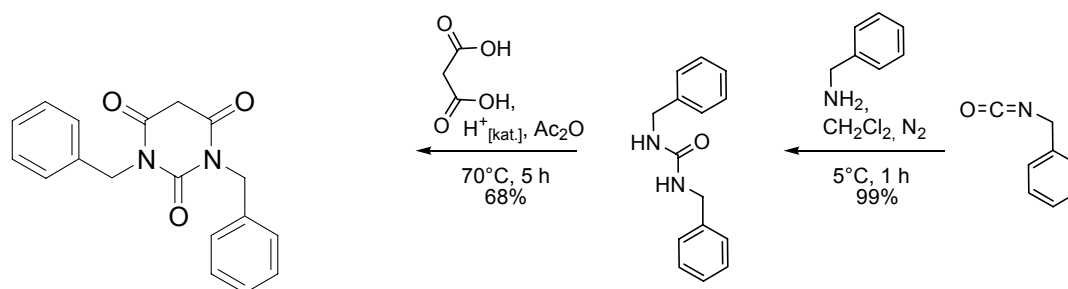
$^{13}\text{C-NMR}$  (125.75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 202.3 (C-2), 194.1 (C-6), 187.3 (C-4), 101.5 (C-5), 54.3 (C-3), 30.7 (C-1), 25.0 (C-7);

**Enol-N13:**

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.15 (s, 2H, 3-, 5-H), 1.98 (s, 6H, 1-, 7-H);

$^{13}\text{C-NMR}$  (125.75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 191.5 (C-4), 178.9 (C-2, C-6), 99.0 (C-3, C-5), 21.4 (C-1, C-7);

$M_r$  ( $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_3$ ): 142.06

**1,3-Dibenzyl-barbitursäure (N16)****N16**

Addition von Benzylamin an Benzylisocyanat<sup>[278]</sup> und anschließender Kondensation mit Malonsäure.<sup>[277]</sup>

Ansatz: 5.0 g (37 mmol) Benzylisocyanat in 30 mL Dichlormethan  
 4.02 g (37 mmol) frisch destilliertes Benzylamin in 5 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>  
 N<sub>2</sub>-Atmosphäre  
 3.85 g (37 mmol) Malonsäure  
 12.29 mL (130 mmol) Essigsäureanhydrid  
 1 Tropfen Essigsäure<sub>(konz.)</sub>

Ausbeute: 6.1 g (54%) **N16** als gelblicher Feststoff  
 (*R*<sub>F</sub> = 0.78 in EtOAc/MeOH/H<sub>2</sub>O = 17:3:1)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.45-7.40, 7.38-7.22 (2 m, 10H, 2 CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5.03 (s, 4H, 2 CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 3.68 (s, 2H, 5-H<sub>2</sub>);

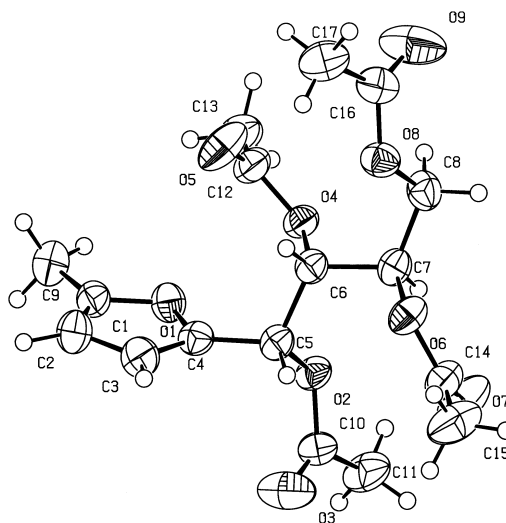
<sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 164.5 (C-4, C-6), 136.0 (2 C<sub>ar</sub><sup>i</sup>), 129.2 (4 C<sub>ar</sub><sup>m</sup>) 128.7 (4 C<sub>ar</sub><sup>o</sup>), 128.2 (2 C<sub>ar</sub><sup>p</sup>), 45.2 (2 CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 39.8 (C-5);

MS (EI): *m/z*: 308 [M]<sup>+</sup>;

*M*<sub>r</sub> (C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>): 308.12

## Experimentelle Details der Kristallstruktur

Chemische Formel	$C_{17}H_{22}O_9$
Molekülgewicht	370.39
Kristallsystem	monoklin
Raumgruppe	P 21
Z	2
Dimension der Einheitszelle	
$a = 8.4402(7) \text{ \AA}$	
$\alpha = 90^\circ$	
$b = 7.792(1) \text{ \AA}$	
$\beta = 95.768(7)^\circ$	
$c = 14.166(1) \text{ \AA}$	
$\gamma = 90^\circ$	
Volumen	$926.9(2) \text{ \AA}^3$
Dichte (berechnet)	$1.327 \text{ mg m}^{-3}$
Temperatur	$299(2) \text{ K}$
Wellenlänge ( $\lambda$ )	$0.71093 \text{ \AA}$
Absorptionskoeffizient	$1.013 \text{ mm}^{-1}$
F(000)	392
Kristallfarbe	farblos
Kristallgröße	$0.35 \times 0.30 \times 0.225 \text{ mm}$



## Datensammlung

Diffraktometer:	Nonius CAD4
Absorptionskorrektur	keine
gemessene Reflexe	2092
unabhängige Reflexe	1968 ( $R_{\text{int}} = 0.0529$ )
$1.45^\circ < \theta < 25.98^\circ$	
$-10 \leq h \leq 0$	
$-9 \leq k \leq 0$	
$-17 \leq l \leq 17$	
R Indices (alle Daten)	$R_1 = 0.0598$ , $wR_2 = 0.1505$

## Verfeinerung

Methode	Full-matrix least-squares ( $F^2$ )
Reflexe	1968
Parameter	256
$F^2$ Anpassungstest	1.056
endgültige R Indices [ $I > 2 \sigma(I)$ ]	$R_1 = 0.0447$ , $wR_2 = 0.1359$
Minimum/Maximum in der Differenzfouriersynthese	$0.217$ und $-0.275 \text{ e \AA}^{-3}$

Datenreduktion:	Stoe X-RED
Strukturlösung:	SHELXS-86
Auswertung und Verfeinerung:	SHELXL-93

Messung im AK Prof. FUESS, Bearbeiter: AK Prof. LINDNER/ S. FORO



**Fractionale Atomkoordinaten und isotrope Auslenkungsparameter (U)**

Atomkoordinaten ( $\times 10^4$ ) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ )  
 $U_{\text{eq}}$  ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen  $U_{ij}$  Tensors.

$$U_{\text{eq}} = \frac{1}{3} \sum_i \sum_j a_i^* \cdot a_j^* \cdot a_i \cdot a_j \cdot U_{ij}$$

	x	y	z	$U_{\text{eq}}$
C(1)	10787(4)	2374(5)	6242(2)	45(1)
C(2)	9802(5)	1216(6)	5790(3)	57(1)
C(3)	8470(5)	1057(6)	6315(3)	52(1)
C(4)	8707(4)	2129(5)	7059(2)	40(1)
C(5)	7661(4)	2656(5)	7793(2)	39(1)
C(6)	7013(4)	4465(5)	7632(2)	38(1)
C(7)	5850(4)	5056(5)	8328(2)	42(1)
C(8)	5196(5)	6821(5)	8094(2)	48(1)
C(9)	12358(4)	3070(7)	6065(3)	58(1)
C(10)	8538(4)	1115(5)	9205(2)	46(1)
C(11)	9182(6)	1331(7)	10221(3)	65(1)
C(12)	8791(5)	6407(6)	6965(3)	52(1)
C(13)	10320(5)	7354(7)	7213(3)	65(1)
C(14)	4389(4)	2830(7)	9032(3)	55(1)
C(15)	2986(6)	1694(8)	8871(4)	81(2)
C(16)	4468(4)	8329(5)	6663(3)	51(1)
C(17)	3953(6)	8118(8)	5627(3)	71(1)
O(1)	10137(3)	2952(4)	7032(2)	45(1)
O(2)	8485(3)	2631(3)	8747(2)	41(1)
O(3)	8111(5)	-215(5)	8841(3)	79(1)
O(4)	8327(3)	5643(3)	7747(2)	41(1)
O(5)	8063(4)	6290(6)	6202(2)	80(1)
O(6)	4555(3)	3844(4)	8275(2)	49(1)
O(7)	5306(4)	2853(7)	9739(2)	88(1)
O(8)	4552(3)	6818(3)	7111(2)	47(1)
O(9)	4797(6)	9652(5)	7052(3)	94(1)

Wasserstoffpositionen ( $\times 10^4$ ) and äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ )  
 Bemerkung: H-Atome werden aus Differenzfouriersynthese gefunden.

	x	y	z	$U_{\text{eq}}$
H(2)	10086(62)	520(73)	5263(32)	68
H(3)	7694(61)	446(74)	6188(33)	62
H(5)	6798(50)	1852(60)	7774(29)	47
H(6)	6410(45)	4412(59)	6975(28)	46

---

H(7)	6339(47)	4986(63)	8943(29)	50
H(8A)	5990(55)	7826(78)	8193(30)	57
H(8B)	4270(52)	7123(68)	8497(31)	57
H(9A)	12699(4)	3891(7)	6549(3)	69
H(9B)	12278(4)	3620(7)	5456(3)	69
H(9C)	13118(4)	2152(7)	6076(3)	69
H(11A)	9439(6)	2516(7)	10342(3)	78
H(11B)	10123(6)	645(7)	10350(3)	78
H(11C)	8395(6)	971(7)	10624(3)	78
H(13A)	10640(5)	7235(7)	7880(3)	77
H(13B)	10170(5)	8547(7)	7060(3)	77
H(13C)	11131(5)	6887(7)	6859(3)	77
H(15A)	2444(6)	1918(8)	8255(4)	97
H(15B)	2278(6)	1909(8)	9347(4)	97
H(15C)	3326(6)	518(8)	8906(4)	97
H(17A)	3757(6)	6926(8)	5489(3)	85
H(17B)	4776(6)	8531(8)	5264(3)	85
H(17C)	2995(6)	8762(8)	5464(3)	85

---

Anisotrope atomare Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ )

Der anisotrope Auslenkungsfaktor (t) im Strukturfaktor-Ausdruck lautet:

$$t = e^{-2\pi^2 \left( \sum_i \sum_j h_i \cdot h_j \cdot a_i^* \cdot a_j^* \cdot U_{ij} \right)}$$

---

	U <sub>11</sub>	U <sub>22</sub>	U <sub>33</sub>	U <sub>23</sub>	U <sub>13</sub>	U <sub>12</sub>
<hr/>						
C(1)	51(2)	48(2)	34(2)	2(2)	3(1)	10(2)
C(2)	74(2)	62(3)	36(2)	-8(2)	7(2)	1(2)
C(3)	60(2)	50(2)	44(2)	-9(2)	1(2)	-8(2)
C(4)	44(2)	42(2)	34(2)	2(1)	-1(1)	0(2)
C(5)	41(2)	45(2)	30(1)	-1(1)	-2(1)	-1(2)
C(6)	42(2)	43(2)	29(1)	0(1)	0(1)	1(1)
C(7)	45(2)	50(2)	30(2)	-1(1)	0(1)	-2(2)
C(8)	52(2)	50(2)	40(2)	-7(2)	3(2)	4(2)
C(9)	53(2)	71(3)	50(2)	-3(2)	11(2)	1(2)
C(10)	51(2)	44(2)	43(2)	10(2)	1(1)	2(2)
C(11)	81(3)	71(3)	40(2)	17(2)	-5(2)	-1(3)
C(12)	54(2)	56(2)	48(2)	17(2)	15(2)	8(2)
C(13)	66(2)	53(3)	77(3)	12(2)	21(2)	-7(2)
C(14)	52(2)	67(3)	46(2)	14(2)	13(2)	5(2)
C(15)	65(3)	94(4)	84(3)	38(3)	10(2)	-10(3)
C(16)	42(2)	46(2)	64(2)	5(2)	0(2)	-2(2)
C(17)	78(3)	70(3)	63(2)	19(3)	-3(2)	1(3)
O(1)	44(1)	50(2)	41(1)	-6(1)	2(1)	1(1)
O(2)	49(1)	44(1)	29(1)	4(1)	-1(1)	-4(1)
O(3)	109(3)	51(2)	72(2)	10(2)	-23(2)	-12(2)
O(4)	49(1)	41(1)	35(1)	4(1)	5(1)	-4(1)
O(5)	83(2)	112(3)	45(2)	27(2)	7(1)	-13(2)

---

---

O(6)	48(1)	61(2)	38(1)	9(1)	3(1)	-3(1)
O(7)	84(2)	127(4)	51(2)	31(2)	1(1)	-16(3)
O(8)	53(1)	41(1)	44(1)	2(1)	-4(1)	0(1)
O(9)	121(3)	48(2)	104(3)	10(2)	-35(3)	-15(2)

---

Ausgewählte Bindungslängen (Å) und dihedrale Winkel (°)

---

O(1)-C(1)-C(2)-C(3)	0.2(5)
C(9)-C(1)-C(2)-C(3)	178.8(4)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	0.1(5)
C(2)-C(3)-C(4)-O(1)	-0.4(5)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	172.6(4)
C(3)-C(4)-C(5)-O(2)	134.6(4)
O(1)-C(4)-C(5)-O(2)	-52.8(4)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-105.2(5)
O(1)-C(4)-C(5)-C(6)	67.3(4)
O(2)-C(5)-C(6)-O(4)	58.5(3)
C(4)-C(5)-C(6)-O(4)	-65.1(3)
O(2)-C(5)-C(6)-C(7)	-59.7(3)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	176.6(3)
O(4)-C(6)-C(7)-O(6)	-176.7(3)
C(5)-C(6)-C(7)-O(6)	-57.1(3)
O(4)-C(6)-C(7)-C(8)	63.3(3)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	-177.1(3)
O(6)-C(7)-C(8)-O(8)	-66.3(4)
C(6)-C(7)-C(8)-O(8)	52.8(4)
C(3)-C(4)-O(1)-C(1)	0.5(4)
C(5)-C(4)-O(1)-C(1)	-173.6(3)
C(2)-C(1)-O(1)-C(4)	-0.4(4)
C(9)-C(1)-O(1)-C(4)	-179.3(3)
O(3)-C(10)-O(2)-C(5)	8.5(5)
C(11)-C(10)-O(2)-C(5)	-171.0(3)
C(4)-C(5)-O(2)-C(10)	-85.1(4)
C(6)-C(5)-O(2)-C(10)	151.4(3)
O(5)-C(12)-O(4)-C(6)	8.0(6)
C(13)-C(12)-O(4)-C(6)	-171.0(3)
C(5)-C(6)-O(4)-C(12)	107.7(3)
C(7)-C(6)-O(4)-C(12)	-128.2(3)
O(7)-C(14)-O(6)-C(7)	-2.5(6)
C(15)-C(14)-O(6)-C(7)	178.7(4)
C(8)-C(7)-O(6)-C(14)	-126.0(3)
C(6)-C(7)-O(6)-C(14)	112.1(4)
O(9)-C(16)-O(8)-C(8)	-5.0(6)
C(17)-C(16)-O(8)-C(8)	173.7(3)
C(7)-C(8)-O(8)-C(16)	-155.4(3)

---

---

 Bindungslängen (Å) und Winkel (°)
 

---

C(1)-C(2)	1.345(6)
C(1)-O(1)	1.371(4)
C(1)-C(9)	1.477(5)
C(2)-C(3)	1.414(6)
C(2)-H(2)	0.97(5)
C(3)-C(4)	1.344(5)
C(3)-H(3)	0.81(5)
C(4)-O(1)	1.371(4)
C(4)-C(5)	1.488(5)
C(5)-O(2)	1.456(3)
C(5)-C(6)	1.521(5)
C(5)-H(5)	0.96(5)
C(6)-O(4)	1.437(4)
C(6)-C(7)	1.531(5)
C(6)-H(6)	1.01(4)
C(7)-O(6)	1.440(5)
C(7)-C(8)	1.507(6)
C(7)-H(7)	0.93(4)
C(8)-O(8)	1.443(4)
C(8)-H(8A)	1.03(6)
C(8)-H(8B)	1.04(5)
C(9)-H(9A)	0.96
C(9)-H(9B)	0.96
C(9)-H(9C)	0.96
C(10)-O(3)	1.197(5)
C(10)-O(2)	1.346(5)
C(10)-C(11)	1.496(5)
C(11)-H(11A)	0.96
C(11)-H(11B)	0.96
C(11)-H(11C)	0.96
C(12)-O(5)	1.193(5)
C(12)-O(4)	1.349(4)
C(12)-C(13)	1.498(6)
C(13)-H(13A)	0.96
C(13)-H(13B)	0.96
C(13)-H(13C)	0.96
C(14)-O(7)	1.202(5)
C(14)-O(6)	1.351(5)
C(14)-C(15)	1.477(7)
C(15)-H(15A)	0.96
C(15)-H(15B)	0.96
C(15)-H(15C)	0.96
C(16)-O(9)	1.189(5)
C(16)-O(8)	1.336(5)
C(16)-C(17)	1.497(6)
C(17)-H(17A)	0.96
C(17)-H(17B)	0.96
C(17)-H(17C)	0.96

---

C(2)-C(1)-O(1)	109.3(3)
C(2)-C(1)-C(9)	133.5(4)
O(1)-C(1)-C(9)	117.2(3)
C(1)-C(2)-C(3)	107.1(3)
C(1)-C(2)-H(2)	124(3)
C(3)-C(2)-H(2)	129(3)
C(4)-C(3)-C(2)	107.1(4)
C(4)-C(3)-H(3)	126(4)
C(2)-C(3)-H(3)	127(4)
C(3)-C(4)-O(1)	109.4(3)
C(3)-C(4)-C(5)	131.9(3)
O(1)-C(4)-C(5)	118.4(3)
O(2)-C(5)-C(4)	112.6(3)
O(2)-C(5)-C(6)	106.4(3)
C(4)-C(5)-C(6)	112.4(3)
O(2)-C(5)-H(5)	108(2)
C(4)-C(5)-H(5)	108(3)
C(6)-C(5)-H(5)	110(3)
O(4)-C(6)-C(5)	108.2(3)
O(4)-C(6)-C(7)	105.8(3)
C(5)-C(6)-C(7)	115.2(3)
O(4)-C(6)-H(6)	116(2)
C(5)-C(6)-H(6)	104(3)
C(7)-C(6)-H(6)	108(2)
O(6)-C(7)-C(8)	109.1(3)
O(6)-C(7)-C(6)	107.6(3)
C(8)-C(7)-C(6)	112.1(3)
O(6)-C(7)-H(7)	106(3)
C(8)-C(7)-H(7)	112(3)
C(6)-C(7)-H(7)	110(3)
O(8)-C(8)-C(7)	107.8(3)
O(8)-C(8)-H(8A)	108(3)
C(7)-C(8)-H(8A)	116(3)
O(8)-C(8)-H(8B)	108(2)
C(7)-C(8)-H(8B)	111(3)
H(8A)-C(8)-H(8B)	106(4)
C(1)-C(9)-H(9A)	109.5(2)
C(1)-C(9)-H(9B)	109.5(2)
H(9A)-C(9)-H(9B)	109.5
C(1)-C(9)-H(9C)	109.5(2)
H(9A)-C(9)-H(9C)	109.5
H(9B)-C(9)-H(9C)	109.5
O(3)-C(10)-O(2)	123.9(3)
O(3)-C(10)-C(11)	125.2(4)
O(2)-C(10)-C(11)	110.9(4)
C(10)-C(11)-H(11A)	109.5(3)
C(10)-C(11)-H(11B)	109.5(2)
H(11A)-C(11)-H(11B)	109.5
C(10)-C(11)-H(11C)	109.5(2)
H(11A)-C(11)-H(11C)	109.5
H(11B)-C(11)-H(11C)	109.5

O(5)-C(12)-O(4)	123.0(4)
O(5)-C(12)-C(13)	127.1(4)
O(4)-C(12)-C(13)	109.8(3)
C(12)-C(13)-H(13A)	109.5(2)
C(12)-C(13)-H(13B)	109.5(2)
H(13A)-C(13)-H(13B)	109.5
C(12)-C(13)-H(13C)	109.5(2)
H(13A)-C(13)-H(13C)	109.5
H(13B)-C(13)-H(13C)	109.5
O(7)-C(14)-O(6)	122.9(4)
O(7)-C(14)-C(15)	125.2(4)
O(6)-C(14)-C(15)	111.9(3)
C(14)-C(15)-H(15A)	109.5(2)
C(14)-C(15)-H(15B)	109.5(3)
H(15A)-C(15)-H(15B)	109.5
C(14)-C(15)-H(15C)	109.5(3)
H(15A)-C(15)-H(15C)	109.5
H(15B)-C(15)-H(15C)	109.5
O(9)-C(16)-O(8)	123.0(4)
O(9)-C(16)-C(17)	125.5(4)
O(8)-C(16)-C(17)	111.4(4)
C(16)-C(17)-H(17A)	109.5(3)
C(16)-C(17)-H(17B)	109.5(2)
H(17A)-C(17)-H(17B)	109.5
C(16)-C(17)-H(17C)	109.5(3)
H(17A)-C(17)-H(17C)	109.5
H(17B)-C(17)-H(17C)	109.5
C(4)-O(1)-C(1)	107.1(3)
C(10)-O(2)-C(5)	116.7(3)
C(12)-O(4)-C(6)	118.3(3)
C(14)-O(6)-C(7)	118.7(3)
C(16)-O(8)-C(8)	117.0(3)

---

## VI. Literatur

- [1] J. Freiherr von Liebig, *Die organische Chemie in ihrer Anwendung auf Agrikulturchemie und Physiologie*, Gießen, **1840**.
- [2] J. von Liebig, *Chemische Briefe*, 6. Aufl., C. F. Winter'sche Verlagshandlung, Leipzig - Heidelberg, **1878**, Briefe 34-40.
- [3] D.E. Levy, C. Tang, *The Chemistry of C-Glycosides*, Pergamon, Oxford, **1995**.
- [4] H.D. Postema, »Recent Developments in the Synthesis of C-Glycosides«, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8545-8599.
- [5] F. Nicotra, »Synthesis of C-Glycosides of Biological Interest«, *Top. Curr. Chem.* **1997**, *187*, 55-83.
- [6] F. Rodrigues, Y. Canac, A. Lubineau, »A Convenient, One-Step, Synthesis of  $\beta$ -C-Glycosidic Ketones in Aqueous Media«, *Chem. Commun.* **2000**, 2049-2050.
- [7] I. Riemann, M.A. Papadopoulos, M. Knorst, W.D. Fessner, »C-Glycosides by Aqueous Condensation of  $\beta$ -Dicarbonyl Compounds with unprotected Sugars«, *Aust. J. Chem.* **2002**, *55*, 147-154.
- [8] J. Lehmann, *Kohlenhydrate: Chemie und Biologie*, 2. Aufl., Thieme Verlag, Stuttgart - New York, **1996**.
- [9] C. Bertram, *Zuckerind.* **1993**, *188*, 880-885.
- [10] C.J. Campbell, J.H. Laherrere, »Preventing the Next Oil Crunch - The End of Cheap Oil«, *Sci. Am.* **1998**, *278*, 77-83.
- [11] J. Evans, »Call Out the Reserves«, *Chem. Br.* **1999**, *35*, 38-41.
- [12] G.H. Reinhardt, *Energie und CO<sub>2</sub>-Bilanzierung nachwachsender Rohstoffe*, F. Vieweg Verlagsgesellschaft, Braunschweig, **1993**.
- [13] M. Biermann, K. Schmid, P. Schulz, »Alkylpolyglucosides - Technology and Properties«, *Starch/Stärke* **1993**, *45*, 281-288.
- [14] W. von Rybinski, K. Hill, »Alkyl Polyglycosides - Properties and Applications of a New Class of Surfactants«, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1328-1345.
- [15] M. Philippe, D. Semeria, »Preparation of Cosmetic and Hygienic Aminodeoxy C-Glycosides as Amphiphilics, Emulsifiers and/or Surfactants in Shampoo«, *PCT Int. Appl.*, (L'Oréal, France), AN 2002:504754, **2002**, 1-59.
- [16] T. Feizi, M. Larkin, »AIDS and Glycosylation«, *Glycobiology* **1990**, *1*, 17-23.

- [17] T. Feizi, M. Larkin, R.A. Childs, T. Matthews, S. Thiel, T. Mizuochi, A.M. Lawson, »Studies of the Oligosaccharides of the Envelope Glycoprotein, Gp120, as Possible Determinants of the Tissue Tropisms of HIV-1«, *Aids Res. Hum. Retrovir.* **1990**, *6*, 99-100.
- [18] V.P. Bhavanandan, »Cancer-Associated Mucins and Mucin-Type Glycoproteins«, *Glycobiology* **1991**, *1*, 493-503.
- [19] J. Axford, »Glycobiology and Medicine: An Introduction«, *J. Roy. Soc. Med.* **1997**, *90*, 260-264.
- [20] M.J. Berridge, »Die Signalübertragung in der Zelle«, *Die Moleküle des Lebens*, Spektrum der Wissenschaft, Heidelberg, **1988**, 154-168.
- [21] R.A. Dwek, »Glycobiology: Toward Understanding the Function of Sugars«, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 683-720.
- [22] J.S. Axford, »The Importance of Oligosaccharides to Rheumatic Disease: A Personal Perspective«, *Glycoconjugate J.* **1997**, *14*, 863-866.
- [23] G.C. Look, C.H. Fotsch, C.H. Wong, »Enzyme-Catalyzed Organic-Synthesis - Practical Routes to Aza Sugars and Their Analogs for Use as Glycoprocessing Inhibitors«, *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 182-190.
- [24] S.G. Withers, »Enzymatic Cleavage of Glycosides - How Does It Happen?«, *Pure Appl. Chem.* **1995**, *67*, 1673-1682.
- [25] B.D. Walker, M. Kowalski, W.C. Goh, K. Kozarsky, M. Krieger, C. Rosen, L. Rohrschneider, W.A. Haseltine, J. Sodroski, »Inhibition of Human-Immunodeficiency-Virus Syncytium Formation and Virus-Replication by Castanospermine«, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1987**, *84*, 8120-8124.
- [26] C. Bertozzi, M. Bednarski, »C-Glycosyl Compounds Bind to Receptors on the Surface of *Escherichia Coli* and Can Target Proteins to the Organism«, *Carbohydr. Res.* **1992**, *223*, 243-253.
- [27] S. Howard, S.G. Withers, »Bromoketone C-Glycosides, a New Class of  $\beta$ -Glucanase Inhibitors«, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10326-10331.
- [28] S. Howard, S.G. Withers, »Labeling and Identification of the Postulated Acid/Base Catalyst in the  $\alpha$ -Glucosidase from *Saccharomyces cerevisiae* Using a Novel Bromoketone C-Glycoside«, *Biochemistry* **1998**, *37*, 3858-3864.
- [29] R.R. Schmidt, H. Dietrich, »Amino-Substituted  $\beta$ -Benzyl-C-Glycosides - Novel  $\beta$ -Glycosidase Inhibitors«, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1991**, *30*, 1328-1329.
- [30] B. Winchester, G.W.J. Fleet, »Amino-Sugar Glycosidase Inhibitors - Versatile Tools for Glycobiologists«, *Glycobiology* **1992**, *2*, 199-210.
- [31] G.B. Karlsson, T.D. Butters, R.A. Dwek, F.M. Platt, »Effects of the Imino Sugar *N*-Butyldeoxynojirimycin on the *N*-Glycosylation of Recombinant Gp120«, *J. Biol. Chem.* **1993**, *268*, 570-576.
- [32] L.A.G.M. van den Broek, »Azasugars: Chemistry and Their Biological Activity as Potential Anti-HIV Drugs«, *Carbohydr. Drug Des.* **1997**, 471-493.



- [33] E. de Clercq, »Current Lead Natural Products for the Chemotherapy of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection«, *Med. Res. Rev.* **2000**, *20*, 323-349.
- [34] M.-J. Papandreou, R. Barbouche, R. Guieu, M.P. Kieny, E. Fenouillet, »The  $\alpha$ -Glucosidase Inhibitor 1-Deoxynojirimycin Blocks Human Immunodeficiency Virus Envelope Glycoprotein-Mediated Membrane Fusion at the CXCR4 Binding Step«, *Mol. Pharmacol.* **2002**, *61*, 186-193.
- [35] M.L. Hart, M. Saifuddin, G.T. Spear, »Glycosylation Inhibitors and Neuraminidase Enhance Human Immunodeficiency Virus Type 1 Binding and Neutralization by Mannose-Binding Lectin«, *J. Gen. Virol.* **2003**, *84*, 353-360.
- [36] F.W. Lichtenthaler, »Unsaturated *O*- and *N*-Heterocycles from Carbohydrate Feedstocks«, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 728-737.
- [37] Y.G. Du, R.J. Linhardt, I.R. Vlahov, »Recent Advances in Stereoselective *C*-Glycoside Synthesis«, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 9913-9959.
- [38] L.I. Haynes, »Naturally Occuring *C*-Glycosyl Compounds«, *Adv. Carbohydr. Chem.* **1965**, *20*, 357-369.
- [39] J.G. Buchanan, »The *C*-Nucleoside Antibiotics«, *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* **1983**, *44*, 243-299.
- [40] K.A. Watanabe, *Chemistry of Nucleosides and Nucleotides*, *3*, (Hrsg.: L. B. Townsend), Plenum, New York, **1994**, 421-535.
- [41] W. Forth, D. Henschler, W. Rummel, K. Starke, *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 6. Aufl., Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg - Berlin - Oxford, **1996**.
- [42] H. Auterhoff, J. Knabe, H.D. Höltje, *Lehrbuch der pharmazeutischen Chemie*, 12. Aufl., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, **1991**.
- [43] B. Elvers, S. Hawkins, G. Schulz, *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, 5. Aufl., VCH, Weinheim, **1991**.
- [44] K.W. Pankiewicz, J. Zeidler, L.A. Ciszewski, J.E. Bell, B.M. Goldstein, H.N. Jayaram, K.A. Watanabe, »Synthesis of Isosteric Analogs of Nicotinamide Adenine- Dinucleotide Containing *C*-Nucleotide of Nicotinamide or Picolinamide«, *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 1855-1859.
- [45] J.A. Piccirilli, T. Krauch, L.J. Macpherson, S.A. Benner, »A Direct Route to 3-(D-Ribofuranosyl)pyridine Nucleosides«, *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 397-406.
- [46] T.D. Inch, »Formation of Convenient Chiral Intermediates from Carbohydrates and Their Use in Synthesis«, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 3161-3213.
- [47] S. Hannesian, »The Chiron Approach«, *Total Synthesis of Natural Products*, Pergamon Press, Oxford, **1983**.
- [48] T.C. Wu, P.G. Goekjian, Y. Kishi, »Preferred Conformation of *C*-Glycosides. 1. Conformational Similarity of Glycosides and Corresponding *C*-Glycosides«, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4819-4823.

- [49] W. Yuan, P.G. Goekjian, D.M. Ryckman, W.H. Miller, S.A. Babirad, Y. Kishi, »Preferred Conformation of C-Glycosides. 9. Conformational-Analysis of 1,4-Linked Carbon Disaccharides«, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 482-489.
- [50] D.J. Candy, *Biological Functions of Carbohydrates*, Blackie & Son Ltd., Glasgow - London, **1980**.
- [51] J.F. Espinosa, M. Martin Pastor, J.L. Asensio, H. Dietrich, M. Martin Lomas, R.R. Schmidt, J. Jimenez Barbero, »Experimental and Theoretical Evidences of Conformational Flexibility of C-Glycosides - NMR Analysis and Molecular Mechanics Calculations of C-Lactose and Its O-Analog«, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6329-6332.
- [52] J. Broddefalk, M. Forsgren, I. Sethson, J. Kihlberg, »Preparation of a Diglycosylated Hydroxylysine Building Block Used in Solid-Phase Synthesis of a Glycopeptide from Type II Collagen«, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8948-8953.
- [53] J. Broddefalk, J. Backlund, F. Almqvist, M. Johansson, R. Holmdahl, J. Kihlberg, »T Cells Recognize a Glycopeptide Derived from Type II Collagen in a Model for Rheumatoid Arthritis«, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7676-7683.
- [54] E. Wellner, T. Gustafsson, J. Backlund, R. Holmdahl, J. Kihlberg, »Synthesis of a C-Glycoside Analogue of  $\beta$ -D-Galactosyl Hydroxynorvaline and Its Use in Immunological Studies«, *ChemBioChem* **2000**, *1*, 272-280.
- [55] C. Jaramillo, G. Corrales, A. Fernández-Mayoralas, »Glycosyl Phenyl Sulfoxides as a Source of Glycosyl Carbanions: Stereoselective Synthesis of C-Fucosides«, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7783-7786.
- [56] P. Lesimple, J.M. Beau, G. Jaurand, P. Sinay, »Preparation and Use of Lithiated Glycals - Vinylic Deprotonation Versus Tin-Lithium Exchange from 1-Tributylstannyl Glycals«, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 6201-6204.
- [57] J.M. Beau, T. Gallagher, »Nucleophilic C-Glycosyl Donors for C-Glycoside Synthesis«, *Top. Curr. Chem.* **1997**, *187*, 1-54.
- [58] V. Wittman, H. Kessler, »Stereoselective Synthesis of C-Glycosides with a Glycosyl Dianion«, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1993**, *32*, 1091-1093.
- [59] R. Meuwly, A. Vasella, »Deoxy-Nitrosugars. 12. Synthesis of Isosteric Mono-Phosphonate Analogs of  $\beta$ -Fructose and  $\alpha$ -D-Fructose 2,6-Bisphosphate«, *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 751-760.
- [60] F. Baumberger, A. Vasella, »Deoxy-Nitrosugars. 6. Stereoelectronic Control in the Reductive Denitration of Tertiary Nitro Ethers - a Synthesis of C-Glycosides«, *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 2210-2222.
- [61] M. Hoffmann, H. Kessler, »Competition of Deprotonation and Tin-Lithium Exchange in the Generation of a Glycosyl Dianion«, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1903-1906.
- [62] F. Burkhart, M. Hoffmann, H. Kessler, »Stereoselective Synthesis of a C-Glycosidic Analog of N-Glucoasparagine«, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, *36*, 1191-1192.
- [63] F. Pontén, G. Magnusson, »C-Allylation of 1- and 6-Bromosugars with Allylic Sulfides and Sulfones«, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7463-7466.

- [64] G.E. Keck, E.J. Enholm, D.F. Kachensky, »2 New Methods for the Synthesis of C-Glycosides«, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 1867-1870.
- [65] J. Dupuis, B. Giese, D. Ruegge, H. Fischer, H.G. Korth, R. Sustmann, »Conformation of Glycosyl Radicals - Radical Stabilization by  $\beta$ -CO Bonds«, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1984**, 23, 896-898.
- [66] Y. Araki, T. Endo, M. Tanji, J. Nagasawa, Y. Ishido, »Additions of a Ribofuranosyl Radical to Olefins - a Formal Synthesis of Showdomycin«, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 351-354.
- [67] B. Giese, J. Dupuis, »Diastereoselective Syntheses of C-Glycopyranosides«, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1983**, 22, 622-623.
- [68] H.D. Junker, W.D. Fessner, »Diastereoselective Synthesis of C-Glycosylphosphonates via Free-Radical Glycosylation«, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 269-272.
- [69] D.E. Levy, F. Dasgupta, P.C. Tang, »Synthesis of Novel Fused-Ring C-Glycosides«, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 2265-2268.
- [70] A. Dondoni, A. Marra, M.C. Scherrmann, »Furan-Based Synthesis of C-Glycosyl Carboxylates«, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7323-7326.
- [71] V. Bellosta, S. Czernecki, »C-Glycosyl Compounds. 4. Synthesis of (2-Deoxy- $\alpha$ -D-Glyc-2-Enopyranosyl)Arenes by Stereospecific Conjugate-Addition of Organocopper Reagents to Peracetylated Hex-1-Enopyran-3-Uloses«, *Carbohydr. Res.* **1987**, 171, 279-288.
- [72] J.A. Bennek, G.R. Gray, »An Efficient Synthesis of Anhydroalditols and Allyl C-Glycosides«, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 892-897.
- [73] A.P. Kozikowski, K.L. Sorgi, »A Mild Method for the Synthesis of Anomerically Allylated C-Glycopyranosides and C-Glycofuranosides«, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 2281-2284.
- [74] I. Fleming, *Grenzorbitale und Reaktionen organischer Verbindungen*, 2. Aufl., VCH, Weinheim - Basel - Cambridge - New York, **1990**.
- [75] K.H. Dötz, R. Ehlenz, »Carbohydrate-Modified Metal Carbenes: Synthesis and First Applications«, *Chem.-Eur. J.* **1997**, 3, 1751-1756.
- [76] K.H. Dötz, O. Neuss, M. Nieger, »Organotransition Metal Modified Sugars. 2. Diastereoselective Synthesis of Metal Carbene-Functionalized Spirocyclic Carbohydrates«, *Synlett* **1996**, 995-996.
- [77] C. Waldraff, B. Bernet, A. Vasella, »Glycosylidene Carbenes. 24. Reactivity Modulation by Protecting Groups of the Addition of Glycosylidene Carbenes to Electron-Rich Alkenes«, *Helv. Chim. Acta* **1997**, 80, 1882-1900.
- [78] P. Uhlmann, E. Harth, A.B. Naughton, A. Vasella, »Glycosylidene Carbenes. 20. Synthesis of Deprotected, Spiro-Linked C-Glycosides of C-60«, *Helv. Chim. Acta* **1994**, 77, 2335-2340.
- [79] T. Kametani, K. Kawamura, T. Honda, »New Entry to the C-Glycosilation by Means of Carbenoid Displacement Reaction - Its Application to the Synthesis of Showdomycin«, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 3010-3017.
- [80] H.Y. Godage, A.J. Fairbanks, »Synthesis of  $\alpha$ -C-Glycosides via Tandem Tebbe Methylenation and Claisen Rearrangement«, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 3631-3635.

- [81] A. Giannis, K. Sandhoff, »Diastereoselective Synthesis of Functionalized C- $\alpha$ -Glycosyl Derivatives and C- $\beta$ -Glycosyl Derivatives of 2-Acetamido-2-Deoxy-D-Glucose«, *Carbohydr. Res.* **1987**, *171*, 201-210.
- [82] M.A. Gonzalez, J.L. Jimenez Requejo, J.C. Palacios Albarran, J.A. Galbis Pérez, »Facile Preparation of C-Glycosylbarbiturates and C-Glycosylbarbituric Acids«, *Carbohydr. Res.* **1986**, *158*, 53-66.
- [83] M. Bueno Martínez, F. Zamora Mata, A. Munoz Ruiz, J.A. Galbis Pérez, C.J. Cardiel, »Synthesis and Conformational Analysis of C-Glycosylbarbiturates«, *Carbohydr. Res.* **1990**, *199*, 235-238.
- [84] F. Zamora Mata, M. Bueno Martínez, J.A. Galbis Pérez, »Reaction of Sugars with Meldrum's Acid: A Route to 3,6-Anhydro-2-Deoxyaldono-1,4-Lactones«, *Carbohydr. Res.* **1990**, *201*, 223-231.
- [85] F. Zamora Mata, M. Bueno Martínez, J.A. Galbis Pérez, »Reaction of Meldrum's Acid with D-Mannose and L-Arabinose«, *Carbohydr. Res.* **1992**, *225*, 159-161.
- [86] E. Knoevenagel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**.
- [87] O. Doebner, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1900**, 2140-2142.
- [88] P.S. Kwon, Y.M. Kim, C.J. Kang, T.W. Kwon, S.K. Chung, Y.T. Chang, »Microwave Enhanced *Knoevenagel* Condensation of Malonic Acid on Basic Alumina«, *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 4091-4100.
- [89] H. Moison, F. Texier-Boullet, A. Foucaud, »*Knoevenagel*, *Wittig* and *Wittig-Horner* Reactions in the Presence of Magnesium-Oxide or Zinc-Oxide«, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 537-542.
- [90] S. Sebti, R. Tahir, R. Nazih, A. Saber, S. Boulaajaj, »Hydroxyapatite as a New Solid Support for the *Knoevenagel* Reaction in Heterogeneous Media without Solvent«, *Appl. Catal. A-Gen.* **2002**, *228*, 155-159.
- [91] B. Zuo, Q. Wang, Y. Wang, Y. Ma, »*Knoevenagel* Condensation over Acidic Zeolite«, *Cuihua Xuebao* **2002**, *23*, 555-558.
- [92] A. McCluskey, P.J. Robinson, T. Hill, J.L. Scott, J.K. Edwards, »Green chemistry Approaches to the *Knoevenagel* Condensation: Comparison of Ethanol, Water and Solvent Free (Dry Grind) Approaches«, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3117-3120.
- [93] G. Brufola, F. Fringuelli, O. Piermatti, F. Pizzo, »Efficient One-Pot Synthesis of 7-Azacoumarins by *Knoevenagel* Reactions Using Water as Reaction Medium«, *Heterocycles* **1997**, *45*, 1715-1721.
- [94] D.C. Rideout, R. Breslow, »Hydrophobic Acceleration of *Diels-Alder* Reactions«, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7816-7817.
- [95] C.J. Li, »Organic-Reactions in Aqueous-Media - with a Focus on Carbon-Carbon Bond Formation«, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2023-2035.
- [96] A. Lubineau, J. Augé, Y. Queneau, »Water-Promoted Organic-Reactions«, *Synthesis* **1994**, 741-760.

- [97] P.B. Myrdal, S.H. Yalkowsky, (J. Swarbrick, J.C. Boylan), *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, Vol. 18, Supp. 1, Marcel Dekker, New York - Basel, **1999**, 161-217.
- [98] K. Uekama, F. Hirayama, T. Irie, »Cyclodextrin Drug Carrier Systems«, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 2045-2076.
- [99] G. Mosher, D. Thompson, (J. Swarbrick, J.C. Boylan), *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, Vol. 19, Supp. 2, Marcel Dekker, New York - Basel, **1999**, 49-88.
- [100] H. Bundgaard, *Drug Future* **1991**, 16, 443-458.
- [101] I.R. Wilding, S.S. Davis, (J. Swarbrick, J.C. Boylan), *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, Vol. 18, Supp. 1, Marcel Dekker, New York - Basel, **1999**, 287-308.
- [102] P. Arya, S. Dion, G.K.H. Shimizu, »Stereoselective Synthesis of Neo-C-Glycopeptide Building Blocks: Towards a Flexible and Control-Oriented Design as Probes for Carbohydrate-Protein Interactions«, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 1537-1542.
- [103] P. Arya, K.M.K. Kutterer, H.P. Qin, J. Roby, M.L. Barnes, J.M. Kim, R. Roy, »Diversity of C-Linked Neoglycopeptides for the Exploration of Subsite-Assisted Carbohydrate Binding Interactions«, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 1127-1132.
- [104] M.A. Papadopoulos, *Neuartige Synthesen von C-Glykokonjugaten mit chemischen und enzymatischen Methoden*, Dissertation, RWTH Aachen, **2000**.
- [105] F. Bigi, L. Chesini, R. Maggi, G. Sartori, »Montmorillonite KSF as an Inorganic, Water Stable, and Reusable Catalyst for the *Knoevenagel* Synthesis of Coumarin-3-carboxylic Acids«, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1033-1035.
- [106] R.D. Dawe, B. Fraser-Reid, »Stereocontrolled Routes to Functionalized C-Glycopyranosides«, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 522-528.
- [107] J.S. Panek, M.A. Sparks, »Oxygenated Allylic Silanes - Useful Homoenolate Equivalents for the Stereoselective C-Glycosidation of Pyranoside Derivatives«, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 2034-2038.
- [108] A.J. Mancuso, S.L. Huang, D. Swern, »Oxidation of Long-Chain and Related Alcohols to Carbonyls by Dimethyl-Sulfoxide Activated by Oxalyl Chloride«, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2480-2482.
- [109] M.D. Lewis, J.K. Cha, Y. Kishi, »Highly Stereoselective Approaches to  $\alpha$ -C-Glycopyranoside and  $\beta$ -C-Glycopyranoside«, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 4976-4978.
- [110] P. Allevi, Anastasia, M., Ciuffreda, P., Fiecchi, A., Scala, A., »Epimerization of  $\alpha$ - to  $\beta$ -C-Glucopyranosides under Mild Basic Conditions«, *J. Chem. Soc.-Perkin Trans. I* **1989**, 1275-1280.
- [111] R.R. Schmidt, M. Stumpp, »Glycosylimidates. 8. Synthesis of 1-Thioglycosides«, *Lieb. Ann. Chem.* **1983**, 1249-1256.
- [112] M.G. Hoffmann, R.R. Schmidt, »O-Glycosyl Imidates. 19. Reactions of Glycosyl Trichloroacetimidates with Silylated C-Nucleophiles«, *Lieb. Ann. Chem.* **1985**, 2403-2419.
- [113] I. Riemann, »Nucleosid-Analoga aus  $\beta$ -D-Glucopyranosylpropan«, *Diplomarbeit*, Technische Universität Darmstadt, **2000**.

- [114] A. Gómez Sánchez, R.R. A., »Dehydration of 2-(D-*arabino*-Tetrahydroxybutyl)furans. 2. Steric Course and Mechanism of Reaction«, *Carbohydr. Res.* **1972**, 22, 53-62.
- [115] J.K.N. Jones, »The Condensation of Glucose and  $\beta$ -Diketones«, *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, 116-119.
- [116] F.J. López Aparicio, M.T. Plaza López-Espínosa, »Reactions of Ketoses with Ethyl Acetoacetate«, *Carbohydr. Res.* **1982**, 107, 292-295.
- [117] J.S. Ballesteros, D.J. McPhee, D. Hernandez Hernandez, »Preparation of Furan Derivatives from Pentoses and Hexoses. Study of the Anhydration of the Tetrahydroxylated Chain«, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1982**, II, 176-180.
- [118] A.P. Kozikowski, G.Q. Lin, J.P. Springer, »An Approach to Bi-Tetrahydrofurans from Glucose and a Correction of the Literature«, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 2211-2214.
- [119] T. Mizutani, M. Yamagishi, H. Hara, S. Omura, M. Ozeki, K. Mizoue, H. Seto, N. Otake, »Lonomycin-B and Lonomycin-C - 2 New Components of Polyether Antibiotics - Fermentation, Isolation and Characterization«, *J. Antibiot.* **1980**, 33, 1224-1230.
- [120] J.P. Jouany, G. Bertin, P. Thivend, »Influence of New Ionophore, Abierixine, on Fermentation Products and Degradability of Feed Protein *In Vitro*«, *Reprod. Nutr. Dev.* **1986**, 26, 295-296.
- [121] C. Gumila, M.L. Ancelin, A.M. Delort, G. Jeminet, H.J. Vial, »Characterization of the Potent *In Vitro* and *In Vivo* Antimalarial Activities of Ionophore Compounds«, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1997**, 41, 523-529.
- [122] E.E. Schweizer, J.G. Liehr, »Reactions of Phosphorus Compounds. 16. A General Synthesis of 2,5-Dihydrofurans«, *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 583-584.
- [123] K. Olejniczak, R.W. Franck, »An Anomalous Outcome in the Wittig Olefination of an Aldose«, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 380-381.
- [124] Y.A. Zhdanov, V.A. Polenov, »Reaction of Unprotected Aldoses with Acetylmethylenetriphenylphosphorane«, *J. Gen. Chem. USSR* **1969**, 39, 1121-1123.
- [125] Y. Yamamoto, Y. Morita, K. Minami, »1,3-Oxazines and Related-Compounds. 12. Facile Synthesis of 2,4-Disubstituted 6*H*-1,3-Oxazin-6-Ones«, *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, 34, 1980-1986.
- [126] D. Charon, L. Szabo, »Synthesis and Acidic Degradation of 3-Deoxy-Ketoaldonic Acids«, *J. Chem. Soc.-Perkin Trans. I* **1973**, 1175-1179.
- [127] H.W. Shao, Z.R. Wang, E. Lacroix, S.H. Wu, H.J. Jennings, W. Zou, »Novel Zinc(II)-Mediated Epimerization of 2'-Carbonylalkyl- $\alpha$ -C-Glycopyranosides to their  $\beta$ -Anomers«, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 2130-2131.
- [128] E. Lorthiois, I. Marek, J.F. Normant, »Diastereoselective and Enantioselective Intramolecular Amino-Zinc-Enolate Carbometallation Reactions. A New Polysubstituted Pyrrolidines Synthesis«, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2442-2450.
- [129] M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, 4. überarb. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York, **1991**.

- [130] J.E. Baldwin, R.C. Thomas, L.I. Kruse, L. Silberman, »Rules for Ring-Closure - Ring Formation by Conjugate Addition of Oxygen Nucleophiles«, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3846-3852.
- [131] S. Abel, T. Linker, B. Giese, »Ring-Opening of C-Glycosides under Mild Conditions«, *Synlett* **1991**, 171-172.
- [132] Y. Guindon, C. Yoakim, H.E. Morton, »Dimethylboron Bromide and Diphenylboron Bromide - Cleavage of Acetals and Ketals«, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3912-3920.
- [133] H.-W. Peter, *Persönliche Mitteilung*, Technische Universität Darmstadt, **2002**.
- [134] P.L. Barili, G. Berti, G. Catelani, C. Cini, F. Dandrea, E. Mastrorilli, »4,6-O-Benzylidene-D-Glucopyranose and Its Sodium-Salt - New Data on Their Preparation and Properties«, *Carbohydr. Res.* **1995**, *278*, 43-57.
- [135] R.G. Pearson, »Hard and Soft Acids and Bases - the Evolution of a Chemical Concept«, *Coord. Chem. Rev.* **1990**, *100*, 403-425.
- [136] C.D. Ritchie, »Cation Anion Combination Reactions. 26. A Review«, *Can. J. Chem.-Rev. Can. Chim.* **1986**, *64*, 2239-2250.
- [137] T. Bug, H. Mayr, »Nucleophilic Reactivities of Carbanions in Water: The Unique Behavior of the Malodinitrile Anion«, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12980-12986.
- [138] A. Chaney, M.J. Astle, »The Reaction of Certain Unsymmetrical  $\beta$ -Diketones with Ethylmagnesium Bromide«, *J. Org. Chem.* **1951**, *16*, 57-63.
- [139] S. Matsubara, K. Oshima, K. Utimoto, »Bis(iodozincio)methane - Preparation, Structure, and Reaction«, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *617*, 39-46.
- [140] S. Matsubara, Y. Yamamoto, K. Utimoto, »Structure and Reactivity of Bis(iodozincio)methane in Tetrahydrothiophene«, *Synlett* **1999**, 1471-1473.
- [141] J.L. Martin, K. Veluraja, K. Ross, L.N. Johnson, G.W.J. Fleet, N.G. Ramsden, I. Bruce, M.G. Orchard, N.G. Oikonomakos, A.C. Papageorgiou, D.D. Leonidas, H.S. Tsitoura, »Glucose Analog Inhibitors of Glycogen-Phosphorylase - the Design of Potential-Drugs for Diabetes«, *Biochemistry* **1991**, *30*, 10101-10116.
- [142] N.G. Oikonomakos, M. Kontou, S.E. Zographos, H.S. Tsitoura, L.N. Johnson, K.A. Watson, E.P. Mitchell, G.W.J. Fleet, J.C. Son, C.J.F. Bichard, D.D. Leonidas, K.R. Acharya, »The Design of Potential Antidiabetic Drugs - Experimental Investigation of a Number of  $\beta$ -D-Glucose Analog Inhibitors of Glycogen-Phosphorylase«, *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* **1994**, *19*, 185-192.
- [143] M. Pastor, G. Cruciani, I. McLay, S. Pickett, S. Clementi, »GRid-INdependent Descriptors (GRIND): A Novel Class of Alignment-Independent Three-Dimensional Molecular Descriptors«, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3233-3243.
- [144] D.H. Pan, Y.F. Tseng, A.J. Hopfinger, »Quantitative Structure-Based Design: Formalism and Application of Receptor-Dependent RD-4D-QSAR Analysis to a Set of Glucose Analogue Inhibitors of Glycogen Phosphorylase«, *J. Chem. Inf. Comp. Sci.* **2003**, *43*, 1591-1607.

- [145] C.K. Chu, U. Reichman, K.A. Watanabe, J.J. Fox, »Nucleosides. 104. Synthesis of 4-Amino-5-(D-Ribofuranosyl)Pyrimidine C-Nucleosides from 2-(2,3-O-Isopropylidene-5-O-Trityl-D-Ribofuranosyl)Acetonitrile«, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 711-714.
- [146] F.G. García-González, »Reactions of Monosaccharides with  $\beta$ -Ketonic Esters and Related Substances«, *Adv. Carbohydr. Chem.* **1956**, *11*, 97-143.
- [147] K. Eger, T. Storz, S. Spatling, »The 1<sup>st</sup> Condensation Product of Malononitrile with Ribose«, *Lieb. Ann. Chem.* **1989**, 1049-1049.
- [148] E.C. Taylor, H.H. Patel, J.G. Jun, »A One-Step Ring Transformation Ring Annulation Approach to Pyrrolo[2,3-*d*]Pyrimidines - a New Synthesis of the Potent DHFR Inhibitor Tnp-351«, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6684-6687.
- [149] J.R. Bethell, P. Maitland, »Organic Reactions in Aqueous Solution at Room Temperature. 3. Influence of Ph on Self-Condensation of Diacetylacetone - Constitution of *Colles* Naphthalene Derivative«, *J. Chem. Soc.* **1962**, 3751-3753.
- [150] S. Peters, F.W. Lichtenthaler, H.J. Lindner, »Sugar-Derived Building Blocks, Part 30. A 2-C-Fructosyl- Propanone Locked in a 2,7-Dioxabicyclo[3.2.1]Octane Framework«, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2475-2479.
- [151] S.J. Angyal, »The *Lobry de Bruyn-Alberda van Ekenstein* Transformation and Related Reactions«, *Top. Curr. Chem.* **2001**, *215*, 1-14.
- [152] S.S. Sabri, M.M. Elabadelah, W.M. Owais, »Syntheses and Antibacterial Activity of Some New *N*-(3-Methyl-2-Quinoxaloyl) Amino-Alcohols and Amine 1,4-Dioxides«, *J. Chem. Eng. Data* **1984**, *29*, 229-231.
- [153] J.H. Bailey, D.T. Cherry, J. Dyer, M.G. Moloney, M.J. Bamford, S. Keeling, R.B. Lamont, »Pyrrolidinones Derived from (*S*)-Pyroglutamic Acid. Part 1. Conformationally Constrained Glutamate«, *J. Chem. Soc.-Perkin Trans. I* **2000**, 2783-2792.
- [154] M.J. Bamford, M. Beard, D.T. Cherry, M.G. Moloney, »A Concise Approach to Functionalized, Homochiral Pyrrolidinones«, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 337-340.
- [155] S. Hanessian, G. McNaughton Smith, H.G. Lombart, W.D. Lubell, »Design and Synthesis of Conformationally Constrained Amino Acids as Versatile Scaffolds and Peptide Mimetics«, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 12789-12854.
- [156] M.G. Moloney, »Excitatory Amino Acids«, *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 485-498.
- [157] J. Gelas, D. Horton, »Acetonation of D-Ribose and D-Arabinose with Alkyl Isopropenyl Ethers«, *Carbohydr. Res.* **1975**, *45*, 181-195.
- [158] E. Fischer, F. Jourdan, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, *16*, 2241-2245.
- [159] B. Robinson, *The Fischer Indol Synthesis*, Wiley Verlag, New York, **1992**.
- [160] K.V. Gothelf, K.A. Jørgensen, »Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions«, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 863-909.
- [161] E.W. Bousquet, *Org. Synth.* **1943**, *III*, 313-319.



- [162] D.R. Smith, M. Maienthal, J. Tipton, »Reduction of Oximes with Lithium Aluminum Hydride«, *J. Org. Chem.* **1952**, *17*, 294-297.
- [163] H. Sharghi, M.H. Sarvari, »Selective Synthesis of *E*- and *Z*-Isomers of Oximes«, *Synlett* **2001**, *1*, 99-101.
- [164] H. Tecle, D.J. Lauffer, T. Mirzadegan, W.H. Moos, D.W. Moreland, M.R. Pavia, R.D. Schwarz, R.E. Davis, »Synthesis and SAR of Bulky 1-Azabicyclo[2.2.1]-3-one Oximes as Muscarinic Receptor Subtype Selective Agonists«, *Life Sci.* **1993**, *52*, 505-511.
- [165] K.A. Watson, E.P. Mitchell, L.N. Johnson, J.C. Son, C.J.F. Bichard, G.W.J. Fleet, P. Ford, D.J. Watkin, N.G. Oikonomakos, »X-Ray Crystallographic Analysis of 2,6-Anhydro-*N*-methyl-D-*glycero*-D-*ido*-heptonamide - the 1<sup>st</sup> Example of a Simple Glucose Analog with a Skew Boat Structure«, *J. Chem. Soc.-Chem. Comm.* **1993**, 654-656.
- [166] J.R. Pougny, M.A.M. Nassr, P. Sinay, »Mercuricyclization in Carbohydrate-Chemistry - a Highly Stereoselective Route to  $\alpha$ -D-C-Glucopyranosyl Derivatives«, *J. Chem. Soc.-Chem. Comm.* **1981**, 375-376.
- [167] G. Krüger, »Carbonsäure und Carbonsäurederivate«, (J. Falbe), *Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl)*, Bd. E5, Thieme Verlag, Stuttgart, **1985**.
- [168] H. Beyer, (W. Walter), *Lehrbuch der Organischen Chemie*, 23. Aufl., S. Hirzel Verlag, Stuttgart, **1998**.
- [169] H. Kunz, »Glycopeptides of Biological Interest - a Challenge for Chemical Synthesis«, *Pure Appl. Chem.* **1993**, *65*, 1223-1232.
- [170] P. Braun, G.M. Davies, M.R. Price, P.M. Williams, S.J.B. Tendler, H. Kunz, »Effects of Glycosylation on Fragments of Tumour Associated Human Epithelial Mucin MUC1«, *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 1531-1545.
- [171] C.R. Bertozzi, P.D. Hoeprich, M.D. Bednarski, »Synthesis of Carbon-Linked Glycopeptides as Stable Glycopeptide Models«, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6092-6094.
- [172] A.J. Pearce, S. Ramaya, S.N. Thorn, G.B. Bloomberg, D.S. Walter, T. Gallagher, »C-Glycosyl Tyrosines. Synthesis and Incorporation into C-Glycopeptides«, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5453-5462.
- [173] L.X. Wang, M. Tang, T. Suzuki, K. Kitajima, Y. Inoue, S. Inoue, J.Q. Fan, Y.C. Lee, »Combined Chemical and Enzymatic Synthesis of a C-Glycopeptide and Its Inhibitory Activity toward Glycoamidases«, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11137-11146.
- [174] A. Renard, J. Lhomme, M. Kotera, »Synthesis and Properties of Spiro Nucleosides Containing the Barbituric Acid Moiety«, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1302-1307.
- [175] T. Ziegler, C. Jurisch, »Chemoenzymatic Synthesis of Enantiomerically Enriched Aminoalkenols and Glycosides Thereof«, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3403-3418.
- [176] W.-D. Fessner, M. Petersen, M.A. Papadopoulos, G. Osswald, »Chemo-Enzymic Method for the Production of Oligosaccharides and Their Derivatives«, *PCT Int. Appl.*, (Bayer AG, Germany). An 1998:621224, **1998**, 1-72.

- [177] P. Arya, K.M.K. Kutterer, H.P. Qin, J. Roby, M.L. Barnes, S.Q. Lin, C.A. Lingwood, M.G. Peter, » $\alpha$ -Galactose Based Neoglycopeptides. Inhibition of Verotoxin Binding to Globotriosylceramide«, *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, 7, 2823-2833.
- [178] S. Hanessian, A.P.A. Staub, »Elimination, Oxidation, and Transposition Reactions in Conformationally Biased Carbohydrates - Methyl 4,6-*O*-Benzylidene- $\alpha$ -D-Altropyranosides Containing Phenylthio Group«, *Can. J. Chem.-Rev. Can. Chim.* **1974**, 52, 1258-1265.
- [179] Y.A. Zhdanov, O.V. Doronkina, G.V. Bogdanova, »Synthesis of Branched-Chain Derivatives of 1,2:5,6-Di-*O*-Cyclohexylidene- $\alpha$ -D-Ribohexofuranoses-3-Ulose by the *Ivanov* Reaction«, *Dokl. Aka. Nauk SSSR* **1980**, 253, 618-621.
- [180] S. Kajigaeshi, T. Nakagawa, N. Nagasaki, S. Fujisaki, »An Efficient Variant of the Haloform Reaction Using Sodium Bromite«, *Synthesis* **1985**, 674-675.
- [181] S.S.C. Koch, »Correction«, *Synth. Commun.* **1989**, 19, 2925-2925.
- [182] S.S.C. Koch, A.R. Chamberlin, »Modified Conditions for Efficient *Baeyer-Villiger* Oxidation with *meta*-CPBA«, *Synth. Commun.* **1989**, 19, 829-833.
- [183] C. Bolm, O. Beckmann, C. Palazzi, »Chiral Aluminum Complexes as Catalysts in Asymmetric *Baeyer-Villiger* Reactions of Cyclobutanones«, *Can. J. Chem.-Rev. Can. Chim.* **2001**, 79, 1593-1597.
- [184] Y. Nakano, S. Niki, S. Kinouchi, H. Miyamae, M. Igarashi, »Knoevenagel Reaction of Malononitrile with Acetone Followed by Double Cyclization Catalyzed by KF-Coated Alumina in Aqueous-Solution«, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, 65, 2934-2939.
- [185] D. Michalik, H. Feist, K. Peseke, »Synthesis of Derivatives of C-Nucleoside Analogues Using 'Push-Pull' Functionalized Monosaccharides«, *Carbohydr. Res.* **2001**, 333, 197-201.
- [186] B. List, »Proline-Catalyzed Asymmetric Reactions«, *Tetrahedron* **2002**, 58, 5573-5590.
- [187] N. Kumaragurubaran, K. Juhl, W. Zhuang, A. Bøgevig, K.A. Jørgensen, »Direct L-Proline-Catalyzed Asymmetric  $\alpha$ -Amination of Ketones«, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 6254-6255.
- [188] B. List, »Direct Catalytic Asymmetric  $\alpha$ -Amination of Aldehydes«, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 5656-5657.
- [189] C.J. Li, »Aqueous *Barbier*-Grignard Type Reaction: Scope, Mechanism, and Synthetic Applications«, *Tetrahedron* **1996**, 52, 5643-5668.
- [190] T.H. Chan, C.J. Li, M.C. Lee, Z.Y. Wei, »1993 *Ru-Lemieux*-Award-Lecture - Organometallic-Type Reactions in Aqueous-Media - a New Challenge in Organic-Synthesis«, *Can. J. Chem.-Rev. Can. Chim.* **1994**, 72, 1181-1192.
- [191] T.A. Killinger, N.A. Boughton, T.A. Runge, J. Wolinsky, »Alcohols as Solvent for Generation and Reaction of Allylic Zinc Halides with Aldehydes and Ketones«, *J. Organomet. Chem.* **1977**, 124, 131-134.
- [192] J. Nokami, J. Otera, T. Sudo, R. Okawara, »Allylation of Aldehydes and Ketones in the Presence of Water by Allylic Bromides, Metallic Tin, and Aluminum«, *Organometallics* **1983**, 2, 191-193.

- [193] C. Petrier, J. Einhorn, J.L. Luche, »Selective Tin and Zinc Mediated Allylations of Carbonyl Compounds in Aqueous Media«, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 1449-1452.
- [194] C. Petrier, J.L. Luche, »Allylzinc Reagent Additions in Aqueous Media«, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 910-912.
- [195] S.R. Wilson, M.E. Guazzaroni, »Synthesis of Homoallylic Alcohols in Aqueous Media«, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 3087-3091.
- [196] C. Einhorn, J.L. Luche, »Selective Allylation of Carbonyl-Compounds in Aqueous Media«, *J. Organomet. Chem.* **1987**, 322, 177-183.
- [197] C.J. Li, T.H. Chan, »Organic Syntheses Using Indium-Mediated and Catalyzed Reactions in Aqueous Media«, *Tetrahedron* **1999**, 55, 11149-11176.
- [198] E. Kim, D.M. Gordon, W. Schmid, G.M. Whitesides, »Tin-Mediated and Indium-Mediated Allylation in Aqueous Media Application to Unprotected Carbohydrates«, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5500-5507.
- [199] W. Schmid, G.M. Whitesides, »Carbon Carbon Bond Formation in Aqueous Ethanol - Diastereoselective Transformation of Unprotected Carbohydrates to Higher Carbon Sugars Using Allyl Bromide and Tin Metal«, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 6674-6675.
- [200] J.D. Sprich, G.S. Lewandos, »Sonochemical Removal of Adsorbed Water and Alcohol from Magnesium Surfaces«, *Inorg. Chim. A.-Lett.* **1983**, 76, L241-L242.
- [201] C. Einhorn, J. Einhorn, J.L. Luche, »Sonochemistry - the Use of Ultrasonic-Waves in Synthetic Organic-Chemistry«, *Synthesis* **1989**, 787-813.
- [202] C. Walter, *Chemische und enzymatische C-C-Verknüpfungen in wässrigem Medium*, Dissertation, RWTH Aachen, **1996**.
- [203] C.J. Li, T.H. Chan, »Organometallic Reactions in Aqueous Media with Indium«, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7017-7020.
- [204] T.H. Chan, C.J. Li, »Organometallic Reactions in Aqueous-Medium - Conversion of Carbonyl-Compounds to 1,3-Butadienes or Vinyloxiranes«, *Organometallics* **1990**, 9, 2649-2650.
- [205] S. Araki, S.J. Jin, Y. Idou, Y. Butsugan, »Allylation of Carbonyl-Compounds with Catalytic Amount of Indium«, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, 65, 1736-1738.
- [206] M.F. Warwel, *Untersuchungen zur chemo-enzymatischen Synthese von Sialokonjugaten*, Dissertation, TU Darmstadt, **2001**.
- [207] M.T. Reetz, »Chelation or Non-Chelation Control in Addition-Reactions of Chiral  $\alpha$ -Alkoxy and  $\beta$ -Alkoxy Carbonyl Compounds«, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1984**, 23, 556-569.
- [208] J.M. Fleischer, A.J. Gushurst, W.L. Jorgensen, »Computer-Assisted Mechanistic Evaluations of Organic-Reactions. 26. Diastereoselective Additions - Cram's Rule«, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 490-498.
- [209] J. Mulzer, »Die Cram'sche Regel«, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1984**, 32, 16-27.

- [210] N.T. Anh, »Regio- and Stereoselectivities in Some Nucleophilic Reactions«, *Top. Curr. Chem.* **1980**, 88, 145-187.
- [211] M. Chérest, H. Felkin, N. Prudent, »Torsional Strain Involving Partial Bonds. Stereochemistry of Lithium Aluminium Hydride Reduction of Some Simple Open-Chain Ketones«, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 2199-2227.
- [212] K.N. Houk, »Theoretical-Studies of the Stereoselectivities of Organic-Reactions«, *Pure Appl. Chem.* **1983**, 55, 277-282.
- [213] D.M. Gordon, G.M. Whitesides, »Indium-Mediated Allylations of Unprotected Carbohydrates in Aqueous-Media - a Short Synthesis of Sialic Acid«, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7937-7938.
- [214] S.K. Choi, S. Lee, G.M. Whitesides, »Synthesis of C-5 Analogs of *N*-Acetylneuraminic Acid via Indium-Mediated Allylation of *N*-Substituted 2-Amino-2-Deoxymannoses«, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8739-8745.
- [215] J. Augé, S. David, »A Simple, Stereoselective, Room-Temperature Synthesis of *cis* Vinyloxiranes and *trans* 1-Phenyl-1,3-Butadiene«, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4009-4012.
- [216] R. Thiem, K. Rotscheldt, E. Breitmaier, »Asymmetric *Diels-Alder* Reactions of Chiral Isoprenyl Ethers with Reactive Dienophiles«, *Synthesis* **1989**, 836-843.
- [217] W.D. Fessner, C. Grund, H. Prinzbach, »Domino and *Pincer* Cyclo-Additions with Syn-*O,O'*-Dibenzene Scope and  $\pi$ -Facial Stereoselectivity«, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 3133-3136.
- [218] N.A. Milas, A. McAlevy, *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, 57, 580-583.
- [219] M.J. Curry, I.D.R. Stevens, »Preparation and Stereochemistry of Some 1,1-Disubstituted Buta-1,3-Dienes«, *J. Chem. Soc.-Perkin Trans. I* **1980**, 1756-1760.
- [220] W.D. Fessner, C. Walter, »Enzymatic C-C Bond Formation in Asymmetric Synthesis«, *Top. Curr. Chem.* **1997**, 184, 97-194.
- [221] M. Petersen, *Chemoenzymatische Synthesen nicht-natürlicher Kohlenhydrate*, Dissertation, RWTH Aachen, **1997**.
- [222] M. Petersen, M.T. Zannetti, W.D. Fessner, »Tandem Asymmetric C-C Bond Formations by Enzyme Catalysis«, *Top. Curr. Chem.* **1997**, 186, 87-117.
- [223] T.H. Chan, C.J. Li, »A Concise Chemical Synthesis of (+)-3-Deoxy-D-*glycero*-D-*galacto*-Nonulosonic Acid (KDN)«, *J. Chem. Soc.-Chem. Comm.* **1992**, 747-748.
- [224] J. Villieras, M. Rambaud, »*Wittig-Horner* Reaction in Heterogeneous Media. 1. An Easy Synthesis of Ethyl  $\alpha$ -Hydroxymethylacrylate and Ethyl  $\alpha$ -Halomethylacrylates Using Formaldehyde in Water«, *Synthesis* **1982**, 924-926.
- [225] M.P. DeNinno, »The Synthesis and Glycosidation of *N*-Acetylneuraminic Acid«, *Synthesis* **1991**, 583-593.
- [226] G. Herrler, J. Hausmann, H.-D. Klenk, »Sialic Acid as Receptor Determinant of Ortho-an Paramyxoviruses«, *Biology of the Sialic Acids*, Plenum Press (Hrsg.: A. Rosenberg), New York - London, **1995**.

- [227] R.O. Hutchins, D. Kandasamy, »Reductions of Conjugated Carbonyl-Compounds with Cyanoborohydride in Acidic Media«, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2530-2533.
- [228] R.O. Hutchins, D. Rotstein, N. Natale, J. Fanelli, D. Dimmel, »Selective Reduction of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Esters, Nitriles, and Nitro-Compounds with Sodium Cyanoborohydride«, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3328-3329.
- [229] S. Kim, C.H. Oh, J.S. Ko, K.H. Ahn, Y.J. Kim, »Zinc-Modified Cyanoborohydride as a Selective Reducing Agent«, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1927-1932.
- [230] C.F. Lane, »Sodium Cyanoborohydride - Highly Selective Reducing Agent for Organic Functional Groups«, *Synthesis* **1975**, 135-146.
- [231] A.L. Gemal, J.L. Luche, »Lanthanoids in Organic-Synthesis. 6. The Reduction of  $\alpha$ -Enones by Sodium-Borohydride in the Presence of Lanthanoid Chlorides - Synthetic and Mechanistic Aspects«, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5454-5459.
- [232] R.M. Paton, K.J. Penman, »Synthesis of (1-6)-Linked C-Disaccharide Derivatives Using Nitrile Oxide Isoxazoline Chemistry«, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3163-3166.
- [233] R.M. Paton, A.A. Young, »The Nitrile Oxide Isoxazoline Route to Higher-Carbon Dialdoses«, *J. Chem. Soc.-Chem. Comm.* **1994**, 993-994.
- [234] S. Auricchio, A. Ricca, »New Aspects in the Hydrogenolytic Opening of 2-Isoxazolines«, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3983-3986.
- [235] J.W. Bode, E.M. Carreira, »A Mild and Chemoselective Method for the Reduction of Conjugated Isoxazolines to  $\beta$ -Hydroxy Ketones«, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1587-1590.
- [236] M.P. Georgiadis, E.A. Couladouros, »Products from Furans. 4. Selective Oxidation of 2-Furfuryl Alcohol Derivatives, in the Presence of Aryl Thioethers, with *N*-Bromosuccinimide (NBS) - a New Procedure for the Preparation of 2*H*-Pyran-3(6*H*)-Ones«, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2725-2727.
- [237] K.Y. Jung, R.J. Hohl, A.J. Wiemer, D.F. Wiemer, »Synthesis of Phosphonate Derivatives of Uridine, Cytidine, and Cytosine Arabinoside«, *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 2501-2509.
- [238] J.M.J. Tronchet, K. Mekhael, J. Grafponcet, R. Benhamza, M. Geoffroy, »Sugar Free-Radicals. 8. Spin-Labeled Nucleosides Analogs«, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 1893-1896.
- [239] J.D. More, N.S. Finney, »A Simple and Advantageous Protocol for the Oxidation of Alcohols with *o*-Iodoxybenzoic Acid (IBX)«, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3001-3003.
- [240] S.F. Wnuk, C.S. Yuan, R.T. Borchardt, J. Balzarini, E. DeClercq, M.J. Robins, »Anticancer and Antiviral Effects and Inactivation of *S*-Adenosyl-L-Homocysteine Hydrolase with 5'-Carboxaldehydes and Oximes Synthesized from Adenosine and Sugar-Modified Analogues«, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1608-1618.
- [241] R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, 2. Aufl., Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, **2003**.
- [242] J. Kiegiel, M. Poplawska, J. Jozwik, M. Kosior, J. Jurczak, »New Method of *in situ* Generation of Nitrile Oxides by MnO<sub>2</sub> Oxidation of Aldoximes«, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5605-5608.

- [243] S.K. Armstrong, E.W. Collington, J.G. Knight, A. Naylor, S. Warren, »A New Method for Stereoselective Homoallylic Amine Synthesis«, *J. Chem. Soc.-Perkin Trans. I* **1993**, 1433-1447.
- [244] M. Cornia, M. Menozzi, E. Ragg, S. Mazzini, A. Scarafoni, F. Zanardi, G. Casiraghi, »Synthesis and Utility of Novel C-meso-Glycosylated Metalloporphyrins«, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3977-3983.
- [245] E.J. Corey, B. Samuelsson, »One-Step Conversion of Primary Alcohols in the Carbohydrate Series to the Corresponding Carboxylic *tert*-Butyl Esters«, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4735-4735.
- [246] H. Pang, K.H. Schram, D.L. Smith, S.P. Gupta, L.B. Townsend, J.A. McCloskey, »Mass-Spectrometry of Nucleic-Acid Constituents - Trimethylsilyl Derivatives of Nucleosides«, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3923-3932.
- [247] S. Quant, R.W. Wechselberger, M.A. Wolter, K.H. Wörner, P. Schell, J.W. Engels, C. Griesinger, H. Schwalbe, »Chemical Synthesis of C-13-Labeled Monomers for the Solid-Phase and Template Controlled Enzymatic-Synthesis of DNA and RNA Oligomers«, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6649-6652.
- [248] H. Togo, W. He, Y. Waki, M. Yokoyama, »C-Glycosidation Technology with Free Radical Reactions«, *Synlett* **1998**, 700-717.
- [249] C. Lamberth, »Nucleosides with a Carbon Bridge between Sugar and Nucleobase: The Chemistry of 1'-Homonucleosides and Reversed nucleosides. A Review«, *Org. Prep. Proced. Int.* **2002**, *34*, 149-167.
- [250] K.S. Gudmundsson, J.C. Drach, L.B. Townsend, »Synthesis of Imidazo[1,2-a]pyridine C-Nucleosides with an Unexpected Site of Ribosylation«, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3453-3459.
- [251] I. Luyten, J. Matulic-Adamic, L. Beigelman, J. Chattopadhyaya, »The Electronic Nature of the Aglycone Dictates the Drive of the Pseudorotational Equilibrium of the Pentofuranose Moiety in C-nucleosides«, *Nucleos. Nucleot.* **1998**, *17*, 1605-1611.
- [252] D. Guianvarc'h, R. Benhida, J.L. Fourrey, »Efficient Stereocontrolled Synthesis of 2-Benzimidazolyl- and 2-Indolyl-C-nucleosides«, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 647-650.
- [253] D. Guianvarc'h, J.L. Fourrey, M. Dau, V. Guerineau, R. Benhida, »Stereocontrolled Synthesis of Heterocyclic C-Nucleosides. Protecting Group Effect and Molecular Modeling Studies«, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3724-3732.
- [254] K.W. Pankiewicz, »Fluorinated Nucleosides«, *Carbohydr. Res.* **2000**, *327*, 87-105.
- [255] K. Burger, M. Gold, H. Neuhauser, M. Rudolph, E. Höß, »Synthesis of 3-(Thiazol-4-yl)Alanine and 3-(Selenazol-4-yl)Alanine Derivatives from Aspartic-Acid«, *Synthesis* **1992**, 1145-1150.
- [256] P. Franchetti, L. Cappellacci, S. Marchetti, C. Martini, B. Costa, K. Varani, P.A. Borea, M. Grifantini, »C-Nucleoside Analogues of Furanfuran as Ligands to A(1) Adenosine Receptors«, *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 2367-2373.
- [257] G.J. Tricot, H.N. Jayaram, E. Lapis, Y. Natsumeda, C.R. Nichols, P. Kneebone, N. Heerema, G. Weber, R. Hoffman, »Biochemically Directed Therapy of Leukemia with Tiazofurin,

- a Selective Blocker of Inosine 5'-Phosphate Dehydrogenase-Activity», *Cancer Res.* **1989**, *49*, 3696-3701.
- [258] A. Giannis, K. Sandhoff, »Stereoselective Synthesis of  $\alpha$ -C-Allyl-Glycopyranosides«, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1479-1482.
- [259] W.J. Gensler, S. Chan, D.B. Ball, »Synthesis of a Triazole Homo-C-Nucleoside«, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 436-437.
- [260] T. Eicher, S. Hauptmann, *Chemie der Heterocyclen*, Thieme, Stuttgart, **1994**.
- [261] U. Schöllkopf, B. Banhidai, H. Frasnelli, R. Meyer, H. Beckhaus, »Metal-Substituted Carbenes and C-Metalated Diazoalkanes. 6.  $\alpha$ -Diazo- $\beta$ -Hydroxy-Carboxylates and  $\alpha$ -Diazo- $\beta$ -Hydroxy-Ketones from Carbonyl and Diazo Lithio Compounds and Their Rearrangement into  $\beta$ -Ketocarboxylates and  $\beta$ -Diketones«, *Liebigs Ann. Chem.* **1974**, 1767-1783.
- [262] P. Stoss, E. Kaes, G. Eibel, U. Thewalt, »Novel Pyrimidine and Pyrimido[1,2-*a*]Pyrimidine Derivatives - by-Products of a Guanidine Based Thymine Synthesis«, *J. Heterocyclic Chem.* **1991**, *28*, 231-236.
- [263] J.B. Jiang, D.P. Hesson, B.A. Dusak, D.L. Dexter, G.J. Kang, E. Hamel, »Synthesis and Biological Evaluation of 2-Styrylquinazolin-4(3*H*)-Ones, a New Class of Antimitotic Anticancer Agents Which Inhibit Tubulin Polymerization«, *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1721-1728.
- [264] C.M. Tice, V.A. Musco, R.C. Roemmele, H.L. Warner, »Preparation of 2-Arylpyrimidines as Herbicides«, *U.S.*, (Rohm and Haas Co., USA). An 1998:178148, **1998**, 1-30.
- [265] A.D. Patil, A.J. Freyer, D.S. Eggleston, R.C. Haltiwanger, M.F. Bean, P.B. Taylor, M.J. Caranfa, A.L. Breen, H.R. Bartus, R.K. Johnson, R.P. Hertzberg, J.W. Westley, »The Inophyllums, Novel Inhibitors of HIV-1 Reverse-Transcriptase Isolated from the Malaysian Tree, *Calophyllum-Inophyllum* Linn«, *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 4131-4138.
- [266] M.T. Flavin, J.D. Rizzo, A. Khilevich, A. Kucherenko, A.K. Sheinkman, V. Vilaychack, L. Lin, W. Chen, E.M. Greenwood, T. Pengsuparp, J.M. Pezzuto, S.H. Hughes, T.M. Flavin, M. Cibulski, W.A. Boulanger, R.L. Shone, Z.Q. Xu, »Synthesis, Chromatographic Resolution, and Anti-Human Immunodeficiency Virus Activity of (+/-)-Calanolide A and Its Enantiomers«, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 1303-1313.
- [267] D.S. Bose, A.P. Rudradas, M.H. Babu, »The Indium(III) Chloride-Catalyzed von Pechmann Reaction: A Simple and Effective Procedure for the Synthesis of 4-Substituted Coumarins«, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9195-9197.
- [268] S. Frère, V. Thiéry, T. Besson, »Microwave Acceleration of the Pechmann Reaction on Graphite/Montmorillonite K10: Application to the Preparation of 4-Substituted 7-Aminocoumarins«, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2791-2794.
- [269] F.H. Al-Hajjar, S.S. Sabri, »Reaction of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Ketones with Guanidine - Substituent Effects on the Protonation Constants of 2-Amino-4,6-Diarylpyrimidines«, *J. Heterocyclic Chem.* **1982**, *19*, 1087-1092.
- [270] H. Streicher, M. Reiner, R.R. Schmidt, »Synthesis and Reactions of C-Hetaryl Substituted Ketoses«, *J. Carbohydr. Chem.* **1997**, *16*, 277-298.

- [271] R.K.M. Pillai, P. Naiksatam, F. Johnson, R. Rajagopalan, P.C. Watts, R. Cricchio, S. Borrás, »Thermorubin II - 1,3-Dihydroxy-9H-Xanthenes and 1,3-Dihydroxy-9H-Xanthenes - New Methods of Synthesis«, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 717-723.
- [272] J.A. Piccirilli, T. Krauch, S.E. Moroney, S.A. Benner, »Enzymatic Incorporation of a New Base Pair into DNA and RNA Extends the Genetic Alphabet«, *Nature* **1990**, *343*, 33-37.
- [273] H. Ohrui, J.J. Fox, »Nucleosides. 81. Approach to Synthesis of C-C Linked  $\beta$ -D-Ribofuranosyl Nucleosides from 2,3-O-Isopropylidene-5-O-Trityl- $\beta$ -D-Ribofuranosyl Chloride«, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 1951-1954.
- [274] H. Komura, K. Nakanishi, B.W. Potvin, H.J. Stern, R.S. Krooth, »Orotidine 5'-Monophosphate Decarboxylase Inhibitors Formed by Spontaneous Reaction of Barbituric-Acid and Ribose 5-Phosphate, a Surprising Reaction«, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1208-1210.
- [275] R. Persky, A. Albeck, »Synthesis of Selectively Labeled D-Fructose and D-Fructose Phosphate Analogues Locked in the Cyclic Furanose Form«, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5632-5638.
- [276] M.Z. Liu, Y.C. Lee, »Comparison of Chemical and Enzymatic Synthesis of 2-Acetamido-2-Deoxy-D-Mannose 6-Phosphate: a New Approach«, *Carbohydr. Res.* **2001**, *330*, 413-419.
- [277] A.J. Carnell, S.A. Swain, J.F. Bickley, »Chiral Enol Acetates Derived from Prochiral Oxabicyclic Ketones Using Enzymes«, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8633-8636.
- [278] S. Knapp, J.J. Hale, M. Bastos, A. Molina, K.Y. Chen, »Synthesis of Hypusine and Other Polyamines Using Dibenzyltriazones for Amino Protection«, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6239-6256.
- [279] P. Raboisson, A. Baurand, J.P. Cazenave, C. Gachet, D. Schultz, B. Spiess, J.J. Bourguignon, »A General Approach toward the Synthesis of C-Nucleoside Pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-Triazines and Their 3',5'-Bisphosphate C-Nucleotide Analogues as the First Reported *in vivo* Stable P2Y(1)-Receptor Antagonists«, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8063-8071.
- [280] M.M. Sim, H. Kondo, C.H. Wong, »Synthesis and Use of Glycosyl Phosphites - an Effective Route to Glycosyl Phosphates, Sugar Nucleotides, and Glycosides«, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2260-2267.
- [281] S.H. Jung, J.H. Jeong, P. Miller, C.H. Wong, »An Efficient Multigram-Scale Preparation of Dihydroxyacetone Phosphate«, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7182-7184.
- [282] R.L. Pederson, J. Esker, C.H. Wong, »An Improved Synthesis of Dihydroxyacetone Phosphate«, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 2643-2648.
- [283] T. Novák, P. Bakó, A. Dobó, K. Ludányi, L. Tóke, G. Keglevich, »Modification of D-Glucose-Based 18-Crown-6 Ethers by Phosphorylation and Phosphinylation«, *Heteroatom Chem.* **2000**, *11*, 267-270.
- [284] M. Schneider, P. Andersch, »Dibenzyl-*N,N*-dialkylphosphorigsäureamide als Phosphorylierungsreagenzien sowie ein Verfahren zu ihrer Herstellung«, *Deutsches Patentamt*, DE 43 29 533 A1, **1995**, 1-6.
- [285] P. Szabó, »Phosphorylated Sugars. 25. Synthesis and Behavior in Acidic Media of 2-Acetamido-2-Deoxy-D-Glucose 4-Phosphate and 6-Phosphate and of a Lipid-a Analog«, *J. Chem. Soc.-Perkin Trans. I* **1989**, 919-924.



- [286] R. Gigg, R. Conant, »The Allyl Group for Protection in Carbohydrate-Chemistry. 12. *N*-Allyl and *N*-Benzyl Derivatives of 2-Amino-2-Deoxy-D-Glucose«, *Carbohydr. Res.* **1982**, *100*, C5-C9.
- [287] M.Y. Kim, J.E. Starrett, S.M. Weinreb, »Synthetic Approach to Cytochalasins«, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5383-5389.
- [288] T. Ohgi, S.M. Hecht, »(2*S*,3*S*,4*R*)-4-Amino-3-Hydroxy-2-Methylvalerate - Synthesis of an Amino-Acid Constituent of Bleomycin from L-Rhamnose«, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1232-1234.
- [289] Y.Q. Wu, M. Fa, E.L. Tae, P.G. Schultz, F.E. Romesberg, »Enzymatic Phosphorylation of Unnatural Nucleosides«, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14626-14630.
- [290] Y. Ichikawa, R. Wang, C.H. Wong, »Regeneration of Sugar Nucleotide for Enzymatic Oligosaccharide Synthesis«, *Methods Enzymol.* **1994**, *247*, 107-127.
- [291] J.E. Heidlas, K.W. Williams, G.M. Whitesides, »Nucleoside Phosphate Sugars - Syntheses on Practical Scales for Use as Reagents in the Enzymatic Preparation of Oligosaccharides and Glycoconjugates«, *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 307-314.
- [292] E.S. Simon, S. Grabowski, G.M. Whitesides, »Convenient Syntheses of Cytidine 5'-Triphosphate, Guanosine 5'-Triphosphate, and Uridine 5'-Triphosphate and Their Use in the Preparation of UDP-Glucose, UDP-Glucuronic Acid, and GDP-Mannose«, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1834-1841.
- [293] D.C. Crans, R.J. Kazlauskas, B.L. Hirschbein, C.H. Wong, O. Abril, G.M. Whitesides, »Enzymatic Regeneration of Adenosine 5'-Triphosphate - Acetyl Phosphate, Phosphoenolpyruvate, Methoxycarbonyl Phosphate, Dihydroxyacetone Phosphate, 5-Phospho- $\alpha$ -D-Ribosyl Pyrophosphate, Uridine-5'-Diphosphoglucose«, *Methods Enzymol.* **1987**, *136*, 263-280.
- [294] T. Bücher, G. Pfeleiderer, »Pyruvate Kinase from Muscle«, *Methods Enzymol.* **1955**, *1*, 435-440.
- [295] A. Kornberg, W.E. Pricer, »Enzymatic Phosphorylation of Adenosine and 2,6-Diaminopurine Riboside«, *J. Biol. Chem.* **1951**, *193*, 481-495.
- [296] H.U. Bermeyer, »Adenosine 5'-Diphosphate and Adenosine 5'-Monophosphate (UV-Method)«, (D. Jaworek, J. Welsch), *Methods of Enzymatic Analysis*, *VII*, 3. Aufl., VCH, Weinheim - Deerfield Beach (Florida) - Basel, **1988**.
- [297] B.A. McFadden, L.L. Barden, N.W. Rokke, M. Uyeda, T.J. Siek, »Condensation of Nitroethanol and Ribose 5-Phosphate. A Novel Route to Sedoheptulose 7-Phosphate«, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 5505-5506.
- [298] D. Hasselmann, P.J. Rissing, »Non-Equilibrating Diradicals. 4. Degenerate and Structural Thermal Rearrangement of 7-Methylenebicyclo[4.2.0]Oct-2-Ene«, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 1745-1748.
- [299] A.F. Childs, S.G.P. Plant, A.L.L. Tompsett, G.A. Weeks, »Compounds Containing the 3-Chloroallyl Group«, *J. Chem. Soc.* **1948**, 2180-2183.
- [300] G.S. Hammond, F.S. Schultz, »Di-2-Furoylmethane and Tri-2-Furoylmethane«, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 329-332.

Die Wissenschaft fängt eigentlich erst da an interessant zu werden,  
wo sie aufhört.

Justus von Liebig, *Chemische Briefe*

So eine Arbeit wird eigentlich nie fertig,  
man muss sie für fertig erklären,  
wenn man nach Zeit und Umständen  
das mögliche getan hat.

Johann Wolfgang Goethe, *über die Umarbeitung seiner Iphigenie* (16. März 1787)

# CURRICULUM VITAE

## PERSÖNLICHE ANGABEN

Ingo Riemann  
Schwetzinger Str. 12  
76139 Karlsruhe

geboren am 10.04.1975 in Jugenheim  
Familienstand verheiratet  
Kinder Jonas Andreas (03.06.2004)  
Staatsangehörigkeit deutsch

## SCHULBILDUNG

08.81 – 07.85 Grundschohle in Darmstadt-Eberstadt  
08.85 – 06.94 LUDWIG-GEORGS-GYMNASIUM in Darmstadt  
*Auslandstrimester:*  
04.92 – 07.92 ST. VINCENT COLLEGE in Gosport/Hampshire (ENGLAND)

## WEHRDIENST

07.94 – 06.95 GEBIRGSJÄGER im 2./GebJgBtl 233 in Mittenwald

## STUDIUM

10.95 – 07.00 TECHNISCHE UNIVERSITÄT DARMSTADT  
Studiengang Chemie (Diplom-Ingenieur)  
Diplomarbeit »Nucleosid-Analoga aus  $\beta$ -D-Glucopyranosylpropanon«  
bei Prof. Dr. W.-D. Fessner

DISSERTATION  
08.00 – 05.04

TECHNISCHE UNIVERSITÄT DARMSTADT  
»Neuartige Wege zu C-Glycosiden und Nucleosid-Analoga« bei Prof. Dr. W.-D. Fessner  
neue KOHLENHYDRATSYNTHESE:  
· Mechanismus, · Generalisierung, · Anwendungen  
*in vitro*-Test eines C-nucleosidischen Substrats

10.00 – 09.03

hauptverantwortlicher PRAKTIKUMSASSISTENT

Publikation

I. Riemann, M.A. Papadopoulos, M. Knorst,  
W.-D. Fessner, *Aust. J. Chem.* **2002**, 55, 147-154.

## BERUF

seit 06.04

WELLA AG  
Projekt Management Trainee

Karlsruhe, 05.08.2004

Ingo Riemann



Ingo Riemann  
Schwetzinger Str. 12

76139 Karlsruhe

Karlsruhe, 05.08.2004

### Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit an Eides Statt, dass ich meine Dissertation selbständig und nur mit den angegebenen Hilfsmitteln angefertigt habe.

Ingo Riemann

---

Ingo Riemann



Ingo Riemann  
Schwetzinger Str. 12

76139 Karlsruhe

Karlsruhe, 05.08.2004

## Erklärung

Ich erkläre hiermit, noch keinen Promotionsversuch unternommen zu haben.

Ingo Riemann

---

Ingo Riemann

